Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Ano 2022

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2022

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Bruno Oliveira
Camila Alves de Cremo
Daphynny Pamplona
Luiza Alves Batista
Natália Sandrini de Azevedo
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

Health promotion and quality of life

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

H434 Health promotion and quality of life / Organizer Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-0532-0
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.320222308

1. Health. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizer). II. Título.

CDD 613

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

PRESENTATION

The current effort, present in the academic and scientific community, which aims to promote health is based not only on constitutional premises but also on the individual commitment of health professionals to offer mechanisms and subsidize strategies that provide quality of life to the population.

We know that in order to promote health in all its aspects, it is increasingly necessary to search for new diagnostic methodologies and tools for effective treatment in order to inhibit the progress of diseases in communities. Based on this principle, our intention is to provide the reader with material that is substantially grounded for the promotion of health in all its aspects, which will influence the development and increase in the life expectancy of individuals.

In an integrated and collaborative way, our proposal, supported by Atena Editora, offers the reader in this volume academic productions developed in the national territory covering information and scientific studies with an emphasis on health promotion in our Brazilian context.

The treatment, diagnosis and search for quality of life of the population were the main themes listed in the selection of the chapters of this volume, containing specifically descriptors from the different areas of medicine, with emphasis on concepts such as oral anticoagulation, gastrointestinal tract, spectrum disorder autistic, bioethics, fibula free flap, head and neck neoplasms, microsurgery, Palliative care, head and neck neoplasms, neck dissection, lymph node ratio, genital ulcers, sexually transmitted infections, evolutionary biology and epigenetics of non-communicable chronic diseases.

Finally, we emphasize that the availability of these data through a literature, rigorously evaluated, underlies the importance of solid and relevant communication in the medical area, so our work will provide the reader with data and concepts based in a concise and didactic way.

I wish you all an excellent reading!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

HEAD AND NECK SURGERY RECONSTRUCTION WITH FIBULA FREE FLAP

Data de aceite: 01/08/2022

Felipe Raule Machado
Mestre em Ciências da Saúde
Médico do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Douglas Alexandre Rizzanti Pereira
Médico do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Luis Antonio Brandi Filho
Médico do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Wellington Martins Quessada Arruda
Médico do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

José Luiz Braga de Aquino
Médico do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Prof. Dr. Programa de pós- graduação em Ciências da Saúde Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)

Glória Maria de Almeida Souza Tedrus
Prof. Dr. Programa de pós- graduação em Ciências da Saúde Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)

ABSTRACT: ***Introduction:*** Although considered a “gold standard” procedure for surgical reconstruction of segmental resection of the mandible due to neoplasia, the fibula flap still represents a great challenge from the reconstructive point of view, and there are few studies with descriptions of the surgical results observed in large centers, particularly in developing countries. ***Objectives:*** To describe the evolution and surgical outcomes of cancer patients undergoing segmental mandibulectomy with mandible reconstruction using a fibula flap. ***Method:*** A longitudinal and retrospective study that analyzed the data of 16 patients who underwent mandibulectomy with fibula free flap reconstruction, treated between 2014 and 2020, at the head and neck surgery service of the University Hospital of the Pontifical Catholic University of Campinas, Brazil ***Results:*** The patients’ mean age was 46.7±18.0 years, of whom 75% were male. The type of neoplasm with involvement of the mandible was squamous cell carcinoma in 10 (62.5%) cases, ameloblastoma in 3 (18.7%) cases, and chondrosarcoma, primitive neuroectodermal tumor, and delayed reconstruction after oncologic surgery – each with one case. There were local complications in the postoperative period in 9 cases and, in two, there were complications in the donor area. Two patients died in the immediate postoperative period due to infectious complications. The surgical success rate was 87.5%. ***Conclusion:*** It was observed that the rates of local complications and flap survival, as well as complications in the donor area in this group of patients are similar to those of specialized centers for reconstructive

head and neck surgery. The complexity of the procedure reinforces the need to increase the number of services in order to contribute to a better evaluation of outcomes and to advance in the learning of the technique and contribute to knowledge in the area.
KEYWORDS: Fibula free flap; Head and neck neoplasms; Mandible; Microsurgery.

INTRODUCTION

Malignant oral cavity tumors are the fifth most common tumor among men and the thirteenth among women, according to estimates by the Brazilian National Cancer Institute in 2020 (Instituto Nacional Do Câncer, 2020). In the presence of malignant tumors in the oral cavity (lip, gums, cheeks, hard palate, tongue, and floor of the mouth) surgical procedures are indicated, sometimes characterized by resections that are extensive, mutilating, and cause dysfunctions, due to the invasion of adjacent structures by the tumor, regardless of their size (Alicandri-Ciufelli, 2013). Thus, extensive ablative surgeries of the oral cavity, with segmental resections of the mandible become a challenge for its reconstruction. Over the years, segmental defects of the mandible, associated with resection of oral cavity tumors, were reconstructed without an adequate mandibular repositioning appliance to support the bone, with the most used being the deltopectoral (Bakamjian, 1965), pectoralis major myocutaneous flaps (Ariyan, 1979), trapezius (Demergasso, 1979), and pectoralis major myofascial Later, the use of fibula free flaps emerged as a viable strategy for the reconstruction of segmental defects of different sizes (Chen, 1983 and Hidalgo, 1989), which allowed less involvement of the donor area, with good results and low morbidity (Meagher, 2002 and Politi, 2022). Performing such a complex surgery requires adequate costs and technological resources, as well as a large prepared multidisciplinary team. Thus, it is observed that the challenge for developing countries, such as Brazil (among other countries), conducting these procedures in a routine service is still a hard challenge (Nakarmi, 2012). Thus, the aim of this study was to describe the evolution and surgical outcomes of cancer patients undergoing segmental mandibulectomy with mandible reconstruction using a fibula flap.

METHODOLOGY

Clinical and surgical data of all patients treated at the head and neck University of Campinas, from January 2014 to January 2020, who underwent segmental mandibulectomy with reconstruction using a fibula flap, with a tumor site in the oral cavity or a primary tumor of the mandible. The PUC-Campinas University Hospital, located in the city of Campinas, São Paulo, Brazil, is a reference center for oncological surgeries with highly complex microsurgical reconstruction in the surgical area of the head and neck. Clinical history, surgery data and the presence of postoperative complications were evaluated. Clinical data from the Hospital charts were consulted. Jewer's classification was used to describe the involved mandibular segments. The histological types of tumors were confirmed by the

anatomopathological study in the cases. All surgical procedures were performed by the following authors - FRM, DARP, LABF, WMQA, and JLBA. The research ethics committee of PUC-Campinas (No. 3627333) approved the research project.

RESULTS

This study included 16 patients with a mean age of 46.7 (±18.0) years, 75% of whom were male, who were being treated in the hospital and underwent mandibular reconstruction with a fibula free flap and microsurgical anastomosis between January 2014 and January 2020. The clinical characteristics, the anatomopathological data, the time of surgical reconstruction, the presence of complications and the clinical evolution are shown in Table 1.

Type of disease involvement	N,%, or SD
Squamous cell carcinoma	10 (62.5%)
Primitive neuroectodermal tumor	1 (6.2%)
Chondrosarcoma	1 (6.2%)
Ameloblastoma	3 (18.7%)
Sequelae previous surgery	1 (6.2%)
Surgical time	
Mean - hours (±SD)	10.9 ±2.7
Minimum/maximum (hours) Surgical reconstruction	7/16
Immediate	15
Late Location of the mandibular defect	1
Central arch	4 (25%)
Right side	3 (18.7%)
Left side	1 (6.2%)
Right hemimandible	2 (12.5%)
Left hemimandible	4 (25%)
Bilateral	2 (12.5%)
Local complications	
Salivary fistula	5 (31.2%)
Salivary fistula/infection	2 (12.5%)
Flap loss due to arterial thrombosis	2 (12.5%)
Clinical evolution *Retail loss*	2 (12.5%)
Retail survival	14 (87.5%)
Death	2 (12.5%)

Table 1. Clinical characteristics, anatomopathological data, surgical reconstruction time, presence of complications and clinical evolution

The most common type of neoplasm was squamous cell carcinoma with involvement of the oral cavity and with involvement of the mandible. Patients with squamous cell carcinoma were assigned to the T4a category, according to the criteria of the American Joint Committee on Cancer, undergoing neck dissection. No other case required this procedure. In 15 cases, reconstruction was concomitant with resection and occurred in a single surgical procedure, and only one case of squamous cell carcinoma required reconstruction in a second procedure (Figure 1). Local surgical complications occurred in 9 cases and salivary fistula was the most frequent complication. There was loss of the flap due to arterial thrombosis in two cases, and in both cases a correction was performed with a pectoralis major myocutaneous flap, however, there was a satisfactory result in only one case, the other case had flap necrosis, leading to infectious complications and eventual death.

- Flap survival occurred in 14 cases, which characterizes a success rate of 87.5%.
- In the late postoperative follow-up, it was observed that 3 patients died due to other causes unrelated to the head and neck surgical procedure (neoplasm in another location, n=1 case; urinary or pulmonary focus sepsis, n=2 cases).
- Table 2 shows the data on the location of the tumor, the presence of local complications and in the donor area, as well as the survival of the flap in the 16 cases.

DISCUSSION

This study described a series of 16 cases undergoing reconstruction with a fibula free flap in head and neck surgery treated at the PUC- Campinas University Hospital, in the city of Campinas, São Paulo, Brazil, from January 2014 to January 2020. The scientific head and neck surgery community has focused on the reconstructive method that, together with adequate oncological resections, can provide the best preservation of the facial contour and the primordial functions of the involved area for the maintenance of the individuals' quality of life (Machiels, 2014). Our sample consisted mostly of men, with a male/female ratio of approximately 1:3, which is consistent with the description in the literature of a higher prevalence of oral cavity cancer in men. The mean age was 46.7 (±18.0) years, which is consistent with data from the literature (Camuzard, 2017). The most frequent location of the neoplasms was the floor of the mouth, and with an initial diagnosis, the disease was already in an advanced stage. Studies conducted in developing countries show that tumors in the floor of the mouth are the most common type of head and neck tumors (Effiom, 2008), which emphasizes the importance of access to healthcare for early diagnosis of lesions. In our sample, most procedures were performed with reconstruction at the same time as the resection (immediate reconstruction), as performed by most major reconstructive surgery centers identified in the literature, with a rate of around 80% (Sieg, 2002). Regarding the location of the defects, we used Jewer's classification to identify the resected mandibular segment, most were type-C defects (central - from parasymphysis to parasymphysis),

followed by lateral-type defects. Comparing the data with the literature, we can see that lateral-type defects are more prevalent, around 45% of defects. Only one study described a sample similar to ours, with most defects being in the central arch (Lonie, 2016). However, in none of the studies did the location of the defect define higher complication rates.

In our study, we obtained a rate of local complications of 56.2%, with salivary fistula being the most prevalent. Studies have shown similar values of local complications, with values between 15% and 70% (Lonie, 2016 and Sugiura, 2018). As for the success rate, we had a rate of 87.5%, with flap loss due to arterial thrombosis in two cases. In a meta-analysis evaluated in the literature, this rate corresponds to a mean value of 93%, ranging between 45.5% and 100% (Lonie, 2016). Thus, our results are comparable with the literature and reveal an adequate flap survival rate (Lonie, 2016 and Sugiura, 2018). Regarding the complications of the donor area, the data from our study is in line with the literature (Ling, 2012).

We know that the reconstruction of segmental defects of the mandible with a free fibula flap promotes a better facial contour and adequate maintenance of function, as described in the literature. The constant evaluation of these results guides the path we should follow for a better understanding, not only of the technique, but of the approach to the patient as a whole, aiming at care in a global way. Our study shows satisfactory results comparable to the literature and allows us to demonstrate a promising future in microsurgical reconstructions (Warshavsky, 2019). We conclude that flap complication and survival rates, as well as donor site complications, are remarkably similar in relation to large, specialized centers dedicated to reconstructive head and neck surgery.

Case	Tumor location	Combination of flaps*	Local complications	Donor site complications	Flap survival
1	Anterior floor of the mouth	No	SF+LI	IF	Yes
2	Anterior floor of the mouth	No	SF	No	Yes
3	Left floor of the mouth	No	SF + EX	No	Yes
4	Tongue	No	SF	No	Yes
5	Recurrent - floor of the mouth	Yes	SF	No	Yes
6	Right ameloblastoma	No	No	No	Yes
7	Right floor of the mouth	No	No	No	Yes
8	Recurrent - tongue edge	No	No	No	Yes
9	Right floor of the mouth	No	PN	No	Yes
10	rimitive neuroectodermal tumor - left	No	SF+LI	WD	Yes
11	Complication of mandibulectomy	No	No	No	Yes
12	Anterior floor of the mouth	No	TN	No	No
13	Left ameloblastoma	No	No	No	Yes

14	Left ameloblastoma	No	No	No	Yes
15	Anterior floor of the mouth	No	No	No	Yes
16	Chondrosarcoma	No	TN	No	No

*: Pectoralis major myocutaneous flaps; IF: Infection; SF: Salivary fistula; LI: Local infection; EX: plate extrusion; TN: total necrosis; PN: Partial necrosis; WD: Wound dehiscence.

Table 2. Tumor location, local and donor site complications and flap survival in the 16 cases

With this analysis, it is possible to understand the stage of this difficult journey we are in, to technically progress, favoring the patient and increasing our knowledge in the area.

REFERENCIAS

Alicandri-Ciufelli M, Bonali M, Piccinini A, Marra L, Ghidini A, Cunsolo EM, et al. Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(10):2603-9.

Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. Plast Reconstr Surg 1979;63(1):73-81.

Bakamjian VY. A Two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. Plast Reconstr Surg 1965;36:173-84.

Camargo JGT, Rapoport A, Chagas JFS, Aquino JLB. Viabilidade do retalho miofascial de grande peitoral em cabeça e pescoço: estudo de 14 casos. Rev Col Bras Cirurg 1999;26:299-304.

Camuzard O, Dassonville O, Ettaiche M, Chamorey E, Poissonnet G, Berguiga R, et al. Primary radical ablative surgery and fibula free-flap reconstruction for T4 oral cavity squamous cell carcinoma with mandibular invasion: oncologic and functional results and their predictive factors. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017;274(1):441-9.

Chen ZW, Yan W. The study and clinical application of the osteocutaneous flap of fibula. Microsurgery 1983;4(1):11-6.

Demergasso F, Piazza MV. Trapezius myocutaneous flap in reconstructive surgery for head and neck cancer: an original technique. Am J Surg 1979;138(4):533-6.

Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM, Gbotolorun OM. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. J Oral Maxillofac Surg 2008;66(8):1595-9.

Hidalgo DA. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. Plast Reconstr Surg 1989;84(1):71-9

Instituto Nacional Do Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2019.

Ling XF, Peng X. What is the price to pay for a free fibula flap? A systematic review of donor-site morbidity following free fibula flap surgery. Plast Reconstr Surg 2012;129(3):657-74.

Lonie S, Herle P, Paddle A, Pradhan N, Birch T, Shayan R. Mandibular reconstruction: meta-analysis of iliac- versus fibula- free flaps. J Surg 2016;86(5):337-42.

Machiels JP, Lambrecht M, Hanin FX, et al. Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. F1000Prime Rep 2014;6(44):1-10.

Meagher PJ, Morrison WA. Free fibula flap-donor-site morbidity: case report and review of the literature. J Reconstr Microsurg 2002;18(6):465-8.

Nakarmi KK, Rochlin DH, Basnet SJ, Shakya P, Karki B, Magar MG, et al. Review of the First 108 Free Flaps at Public Health Concern Trust-NEPAL Hospitals: Challenges and Opportunities in Developing Countries. Ann Plast Surg.2018;81(5):565-70.

Politi M, Toro C. Iliac flap versus fibula flap in mandibular reconstruction. J Craniofac Surg 2012;23(3):774-9

Robertson MS, Robinson JM. Pharyngoesophageal reconstruction. Is a skin-lined pharynx necessary? Arch Otolaryngol 1985;111(6):375-6.

Sieg P, Zieron JO, Bierwolf S, Hakim SG. Defect-related variations in mandibular reconstruction using fibula grafts. A review of 96 cases. Br J Oral Maxillofac Surg 2002;40(4):322-9.

Sugiura Y, Sarukawa S, Hayasaka J, Kamochi H, Noguchi T, Mori Y. Mandibular reconstruction with free fibula flaps in the elderly: a retrospective evaluation. Int J Oral Maxillofac Surg 2018;47(8):983-9.

Warshavsky A, Fliss DM, Frenkel G, Kupershmidt A, Moav N, Rosen R, et al. Quality of life after mandibulectomy: the impact of the resected subsite. Int J Oral Maxillofac Surg 2019;48(10):1273-8.

CAPÍTULO 2

PROGNOSTIC ANALYSIS OF LYMPH NODE RATIO OF PATIENTS WITH DISEASE RECURRENCE PREVIOUSLY SUBMITTED TO CERVICAL DISSECTION SURGERY FOR HEAD AND NECK CANCER

Data de aceite: 01/08/2022

João Paulo Zenun Ramos
Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Campinas-SP-Brasil
https://orcid.org/0000-0003-0569-1237

Felipe Raule Machado
Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Campinas-SP-Brasil
https://orcid.org/0000-0002-0395-5334

Vania Aparecida Leandro Merhi
Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Campinas-SP-Brasil
https://orcid.org/0000-0002-2623-6471

José Luís Braga de Aquino
Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Campinas-SP-Brasil
https://orcid.org/0000-0002-0604-9054

ABSTRACT: Introduction: the variable lymph node ratio has recently been studied as a possible influencer in the survival of patients diagnosed with head and neck cancer. **Objective:** to analyze the correlation between lymph node density and survival of recurred disease patients previously submitted to cervical dissection surgery due to head and neck squamous cell carcinoma. **Method:** we retrospectively analyzed 71 medical records of patients treated at the Head and Neck Surgery Service of the Pontifícia Universidade Católica de Campinas who had undergone cervical dissection surgery and presented tumor recurrence between 2006 and 2019. Patient and tumor data such as age, gender, skin color, smoking, alcohol consumption, location of the primary tumor, anatomopathological characteristics and lymph node status were correlated with the survival time. **Results:** we found a predominance of males and the mean age was 59.5 years. The most frequent primary site was the oral cavity followed by the larynx and oropharynx. The mortality rate was 53.52% and the mean lymph node ratio 0.28. We found influence on survival with statistical significance for the parameters: lymph node ratio, number of dissected and affected lymph nodes, T and N staging, type of treatment proposed (palliative or surgical), presence of compromited margins in the primary tumor and lymph node extravasation. **Conclusion:** the calculation of lymph node density in patients with recurred disease after cervical dissection surgery by head and neck squamous cell carcinoma should be taken into account during therapeutic planning and prognostic evaluation due to its direct influence on the survival.

KEYWORDS: Head and Neck Neoplasms. Neck Dissection. Lymph Node Ratio.

ANÁLISE PROGNÓSTICA DA DENSIDADE LINFONODAL DE PACIENTES RECIDIVADOS PREVIAMENTE SUBMETIDOS À CIRURGIA DE ESVAZIAMENTO CERVICAL POR NEOPLASIA DE CABEÇA E PESCOÇO

RESUMO: Introdução: recentemente tem-se estudado a variável densidade linfonodal como possível influenciador na sobrevida de pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. **Objetivo:** analisar a relação entre a densidade linfonodal e a sobrevida de pacientes recidivados previamente submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. **Método:** foram analisados retrospectivamente 71 prontuários pacientes atendidos no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Pontifícia Universidade Católica de Campinas que tinham sido submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical e apresentaram recidiva tumoral entre os anos de 2006 e 2019. Dados relativos ao paciente e ao tumor tais como: idade, sexo, cor da pele, tabagismo, etilismo, localização do tumor primário, características anatomopatológicas e status linfonodal foram correlacionados ao tempo de sobrevida dos indivíduos. **Resultados:** encontramos predominância do sexo masculino e a média de idade foi de 59,5 anos. O sítio primário mais frequente foi a cavidade oral seguido da laringe e orofaringe. A taxa de mortalidade foi de 53,52% e a densidade linfonodal média 0,28. Encontramos influência na sobrevida com significância estatística para os parâmetros: densidade linfonodal, número de linfonodos dissecados e acometidos, estadiamento T e N, tipo de tratamento proposto (paliativo ou cirúrgico), presença de margens comprometidas no tumor primário e extravasamento linfonodal. Conclusão: o cálculo da densidade linfonodal em pacientes recidivados após cirurgia de esvaziamento cervical por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço deve ser levado em consideração durante o planejamento terapêutico e na avaliação prognóstica devido à sua direta influencia na sobrevida dos indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Esvaziamento Cervical. Razão entre Linfonodos.

INTRODUCTION

Approximately 500 thousand new cases of head and neck Squamous Cell Carcinoma (SCC) are diagnosed each year in the world and their incidence represents about 3% of all cancers[1].

About 40% of Head and Neck Neoplasms (HNN) are located in the oral cavity, followed by the oropharynx and larynx. The most frequent histological type is the SCC, present in more than 90% of cases[2].

In Brazil no precise statistics are available; however, considering the oral cavity SCC, it is estimated that the number of new cases of this disease expected in Brazil for each year in the 2020-2022 triennium will be 11,180 cases in men and 4,010 in women, ranking fifth among all cancers in males and thirteenth in females[3].

Although this neoplasm affects mostly men, in recent years there has been a notable prevalence increase among women. There are several risk factors associated with head and neck cancer, such as socioeconomic status, diet, oral hygiene, occupational exposure,

family history and even some infections; however, the most important known risk factors are smoking and alcohol abuse which, when associated, boost the risk of carcinogenesis[4-6].

The staging system used worldwide for this disease is the one recommended by the Union for International Cancer Control (UICC), called the TNM system for the classification of malignant tumors (UICC) and the treatment depends on factors such as the tumor location, clinical staging as well as the patient's physical conditions. Treatment can include surgery, radiotherapy and/or chemotherapy, separately or in combination. However, tumors with the same TNM staging may demonstrate different patterns of evolution, suggesting the need for assessing other factors capable of more accurately determining disease prognosis.

The main route of dissemination of head and neck SCC is lymphatic. Therefore, pathological neck condition is one of the determining factors for indicating adjuvant therapy[7].

The concept of Lymph Node Density (LND), represented by a numerical ratio between the number of lymph nodes affected by the neoplasm, confirmed by an anatomopathological assessment, over the total number of lymph nodes surgically resected, has already been described and is used in oncology clinic in breast, esophagus, stomach, cardia and rectum tumors for example[8-12]; however, since Shrime et al.[13] published their first article suggesting the application of this parameter in head and neck surgery, the possibility of LND being an independent prognostic factor in relation to head and neck patients surviving SCC has been discussed[14,15]. In addition, some studies compare the prognostic efficacy of LND with the actual TNM classification, showing different results[16-19].

Thus, the objective of this study is to assess whether lymph node density had an impact on the survival of patients who had previously undergone cervical dissection surgery due to SCC of the oral cavity, larynx or pharynx.

METHODS

This is a longitudinal retrospective study carried out by reviewing the medical records of patients at the Head and Neck Surgery outpatient clinic of an university hospital who underwent cervical dissection due to SCC of the oral cavity, larynx or pharynx between 2006 and 2019 and experienced recurrence of the disease. Patients with other histological types or who had already undergone chemotherapy or radiation therapy prior to the first surgery were excluded.

In addition to the descriptive analysis of the sample, we studied the factors associated with the time of death using Cox Regression. In the continuous variables such as age, number of resected lymph nodes, number of lymph nodes affected and lymph node density, the Maximally Selected Rank Statistics method was used to find the cut-off points that differed most to serve as a comparative parameter.

We also evaluated the influence of other variables on survival, such as gender, skin color, age, smoking abuse, alcohol abuse, anatomical site of the primary tumor, adjuvant

treatment after the first surgery, location of recurrence, type of treatment proposed after recurrence, number of resected lymph nodes and affected lymph nodes, T and N staging, status of the specimen margins, presence of perilymphatic and/or perineural invasion and extranodal extension.

This investigation was approved by the research ethics committee of the Pontifical Catholic University of Campinas (PUC-Campinas), under Opinion number 3,480,409.

RESULTS

We selected 71 patients, with a mean age of 59.5 years. There was a predominance of males (76.0%), more than 42.0% of individuals were brown, 38% white and 19.7% black. The great majority was of smokers (91.5%) and alcoholics (61.9%).

The most frequent location of the primary tumor was the oral cavity (43.6%), followed by the larynx (29.5%) and oropharynx (26.6%). The most frequent T staging was T3 (36.6%), followed by T4, T2 and T1. Regarding the N staging, the absolute majority (76.0%) was in N2 stage. The study of the primary tumor margins showed that 57.7% were free, 26.7% small (up to 0.5cm) and 15.4% affected. Lymphatic dissemination was identified in 81.6% of the patients and perineural in 77.4% of surgical specimens. Extranodal extension was observed in 43.6% of the individuals.

After the first surgery, adjuvant therapy was performed and 84.5% of the patients underwent radiotherapy and 66.3% chemotherapy. The main site of recurrence was the primary site with 73.2%. Most patients (69.0%) underwent rescue surgery after a recurrence was diagnosed. In total, thirty-eight patients (53.5%) died. Currently, 29 patients are undergoing outpatient follow-up without evidence of active disease and 9 are undergoing oncological follow-up with palliative care.

In the assessment of the lymph node status, the number of lymph nodes dissected varied between 14 and 175, with an average of 50.4 lymph nodes per dissection. Regarding the number of affected lymph nodes, we found a value between 1 and 41 with a mean of 15.4 and the lymph node density ranged from 0.05 to 0.68 with a mean of 0.28. The patients' mean survival time was 74.4 months and the 1, 2, 3, 4 and 5 year survival was estimated at 83.00%, 72.96%, 58.00%, 53.00% and 51.20%, respectively.

The best cutoff points that differentiated the time of death for age, number of resected lymph nodes, number of affected lymph nodes and lymph node density were, respectively, 67 years, 49, 15 and 0.18.

We used the Cox Regression to assess which variables influenced the risk of death. We found statistical significance in the factors: number of affected lymph nodes, number of lymph nodes dissected, lymph node density, T stage, N stage, type of treatment proposed after the diagnosis of recurrence, quality of the primary tumor margins and extranodal extension. In the other variables studied, there was no statistical significance.

Table 1 summarizes the relative risk of each variable studied, in addition to explaining the comparison of survival between 1 and 5 years.

Variables	Effect vs reference	p-value	RR	95%CI RR	1 year survival	5 years survival
Number of lymphnodes affected	³15 vs <15	<0.001	4.73	2.44-9.19	62.5 vs 93.4	16.7 vs 67.2
Resected lymph nodes	³49 vs <49	0.005	2.60	1.33-5.10	73.0 vs 93.9	38.6 vs 64.8
Lymph nodes density	³0.18 vs <0.18	<0.001	4.41	2.12-9.16	70.1 vs 97.0	27.8 vs 74.7
T	T3 vs T2	0.071	2.43	0.93-6.38	84.6 vs 100.0	49.1 vs 69.1
	T4 vs T2	0.005	3.89	1.50-10.08	66.7 vs 100.0	34.3 vs 69.1
N	N2A vs N1	0.817	1.16	0.32-4.17	88.2 vs 100.0	69.5 vs 68.6
	N2B vs N1	0.540	1.46	0.44-4.86	100.0 vs 100.0	54.9 vs 68.6
	N2C vs N1	0.024	3.61	1.19-10.99	75.0 vs 100.0	31.2 vs 68.6
Proposed treatment	Palliative vs Surgical	<0.001	3.27	1.70-6.27	68.2 vs 89.7	27.3 vs 62.6
Margins	Committed vs Free	0.003	3.45	1.52-7.82	54.5 vs 90.2	27.3 vs 65.1
	Small vs Free	0.037	2.22	1.05-4.69	83.9 vs 90.2	34.2 vs 65.1
Extranodal Extension	Yes vs No	<0.001	4.02	2.06-7.85	67.7 vs 94.9	22.9 vs 72.7

Note: Bold numbers represent results that were statistically significant. Abbreviations: CI: confidence interval; N: staging; RR: relative risk; T: staging.

Table 1 - Cox regression to assess factors associated with death (results that were statistically significant).

We can see in Figure 1, the Kaplan-Meier curve that illustrates the difference in survival between patients who had LND values greater than or equal to and less than 0.18.

DISCUSSION

Our study is characterized by the fact that the sample studied is composed exclusively of patients who had already undergone CE and yet experienced recurrence of the disease. Thus, we have a more homogeneous group for data analysis.

Although we are located in one of the most developed urban regions in the country, we often receive patients referred from different States. Therefore, we found results consistent with the Brazilian literature, especially regarding the demographic profile of patients2. The unfavorable prognosis for patients with more advanced stages such as III and IV has been described in the literature for some years[20,21].
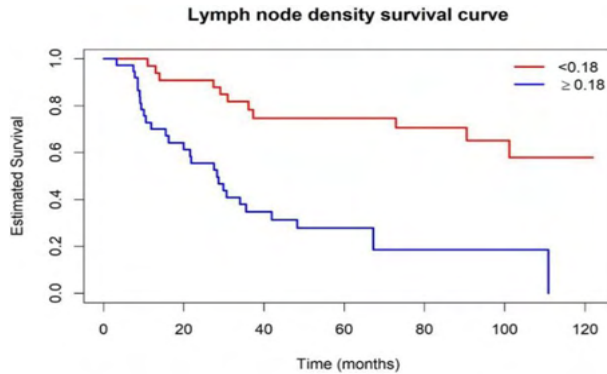
Figure 1. Cox regression to assess factors associated with death (results that were statistically significant).

In relation to N staging, we compared the survival of N1 patients with those of N2a, N2b and N2c and we found statistical significance with worse survival of N2c compared to N1 patients.

Regarding patients N2a and N2b, there was no statistical significant difference. We can therefore infer that the laterality factor may have had an influence in this case, since the main characteristic of the N2c is neck with counter or bilaterality metastases. According to Ferlito et al.[22], the presence of the contralateral lymph node, whether accompanied by ipsilateral cervical involvement or not, was shown to be an influencing factor in decreasing the survival of these individuals.

Still discussing the parameters related to the tumor, we identified with statistical significance that extracapsular extravasation had an influence on the survival of individuals. This finding was in agreement with what the literature has currently presented, a fact that contributed to the incorporation of this parameter in the new TNM staging system 8th edition of the UICC[23].

Another widely used oncology parameter is the presence of margins that are affected or not after resection of the primary lesion[24]. Our study had a methodological advantage, i.e. it was carried out entirely with a sample of patients treated in the same service, with the same team of surgeons and pathologists, which, in a way, generates greater reliability due to the standardization of both the surgical technique and the anatomopathological evaluation. We showed with statistical significance that patients with affected tumor surgical margins had a shorter survival than those who had free margins.

Regarding LND, there is still no consensus in the literature as to what would be the ideal cutoff density value that influences the survival of individuals. Prabhu et al.[25] evaluated patients with oral cavity and larynx SCC, and showed that lymph node density above 0.2 implied in decreased survival; in addition, it was calculated that with each 1% increase in the LND value, the risk of disease recurrence and death increased 1.02 times. Recently Talmi

et al.[26] concluded that the lymph node density reported in the world literature that has an influence on survival ranged from 0.02 to 0.2 with an average of 0.09[26,27].

The total value of the resected lymph nodes during dissection is extremely important in order to be able to have confidence from the perspective of surgical oncology. Some studies have used the total value of resected lymph nodes to study whether this parameter is an independent prognostic variable[28]. A criticism regarding the use of isolated lymph node density as an independent prognostic variable is precisely due to the fact that it is a simple numerical relationship. Therefore, we must also have access to the total number of lymph nodes resected during cervical dissection so that the lymph node density value can be valid. In our study, we had a considerably high number of lymph nodes resected by dissections (average of 50.4) most likely due to the greater number of radical than selective dissection, since we evaluated cases of greater severity.

Several authors have tried to evaluate the ideal number of lymph nodes resected in an EC in order to consider a reliable staging[29,30]. A recent systematic review found between 11 to 25 lymph nodes resected with an average of 18, so that the higher the number, the greater the survival of patients[28]. Divi et al.[7] ,after a large study involving an American database, also concluded that the minimum number of lymph nodes resected for adequate neck dissection is 18, and patients with a lower number of lymph nodes resected had a higher risk of death. In a recent publication, UICC considers the minimum number of 16 lymph nodes[31].

Some studies argue that the LND may suggest a better survival forecast than the actual TNM classification, while others suggest that this variable, in some cases, can be used as a tool when indicating an adjuvant therapy such as chemo or radiotherapy[30,32-34].

In our study, we found a considerably high number of both resected and affected lymph nodes, and also lymph node density was higher than the average found in the literature[26]. This result is probably justified by the fact that the sample of patients evaluated in our study was composed exclusively of relapsed patients.

We believe that the simple application of TNM staging to define clinical and/or surgical procedures in patients with head and neck SCC may be insufficient. As we demonstrated in this study, there are several variables that should not be ignored for a complete assessment of each case. Intrinsic characteristics of individuals and anatomical specimens that are not included in the UICC TNM staging can and should be considered to minimize the indication of excessively morbid or even insufficient therapies from the standpoint of head and neck oncology.

CONCLUSION

We conclude that the lymph node density of recurrent patients previously submitted to cervical dissection surgery due to head and neck SCC had an influence on the individuals'

survival, so that higher values of lymph node density are related to lower survival. In addition, both the total number of lymph nodes surgically resected and the absolute number of lymph nodes affected by the neoplasm had also an influence on the prognosis. The intrinsic characteristics of the surgical specimen, such as the size of the primary tumor, the N staging, the quality of the margins and the presence of extracapsular extravasation, also proved to be important variables for a more accurate post-surgical staging, since, in our study, all these parameters showed an influence on survival with statistical significance.

REFERENCES

1. Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2015;91(3):386- 96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017.

2. Casati MFM, Vasconcelos JA, Vergnhanini GS, Contreiro PF, Graça T, Kanda JL. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço 2012;41(4):186-191.

3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa- 2020-Incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf.

4. Boing AF, Antunes JLF. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática de literatura. Ciênc saúde coletiva. 2011;16(2):615- 22. doi: 10.1590/S1413-81232011000200025.

5. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. Tobacco use in human Papillomavirus-Positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. Clin Cancer Res. 2010;16(4):1226-35. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2350.

6. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International HNC epidemiology consortium. Int J Cancer. 2009;124(2):394-404. doi: 10.1002/ijc.23848.

7. Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, et al. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. J Clin Oncol. 2016;34(32):3892- 7. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3863.

8. Hwang SH, Kim HI, Song JS, Lee MH, Kwon SJ, Kim MG. The ratio-based N staging system can more accurately reflect the prognosis of T4 gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy compared with the 7th American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control Staging System. J Gastric Cancer. 2016;16(4):207-14. doi: 10.5230/jgc.2016.16.4.207.

9. Lykke J, Jess P, Roikjaer O. Danish Colorectal Cancer Group. The prognostic value of lymph node ratio in a national cohort of rectal cancer patients. Eur J Surg Oncol. 2016;42(4):504-12. doi: 10.1016/j.ejso.2016.01.012.

10. Zhang H, Shang X, Chen C, et al. Lymph node ratio-based staging system as an alternative to the current TNM staging system to assess outcome in adenocarcinoma of the esophagogastric junction after surgical resection. Oncotarget 2016;7(45):74337-49. doi: 10.18632/ oncotarget.11188.

11. Wen J, Yang Y, Liu P, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival on the base of modified lymph node ratio in breast cancer patients. Breast. 2017;33:14-22. doi: 10.1016/j. breast.2017.01.017.

12. Iocca O, Di Maio P, De Virgilio A, et al. Lymph node yield and lymph node ratio in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: preliminary results from a prospective, multicenter, international cohort. Oral Oncol. 2020;107:104740. doi: 10.1016/j. oraloncology.2020.104740.

13. Shrime MG, Ma C, Gullane PJ, et al. Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck. 2009;31(9):1129-36. doi: 10.1002/hed.21073.

14. Sano D, Yabuki K, Takahashi H, et al. Lymph node ratio as a prognostic factor for survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Auris Nasus Larynx. 2018;45(4):846-53. doi: 10.1016/j. anl.2017.11.015.

15. Chang W, Lin C-S, Yang C-Y, Lin C-K, Chen Y-W. Lymph node density as a prognostic predictor in patients with betel nut-related oral squamous cell carcinoma. Clin Oral Investig. 2018;22(3):1513-21. doi: 10.1007/s00784-017-2247-3.

16. Reinisch S, Kruse A, Bredell M, Lübbers H-T, Gander T, Lanzer M. Is Lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence- free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma? Ann Surg Oncol. 2014;21(6):1912-8. doi: 10.1245/s10434-014- 3634-5.

17. Ridder M, Marres CCM, Smeele LE, et al. A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer. Virchows Arch. 2016;469(6):635-41. doi: 10.1007/s00428-016-2015-9.

18. Patel SG, Amit M, Yen TC, et al. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. Br J Cancer. 2013;109(8):2087-95. doi: 10.1038/ bjc.2013.570.

19. Roberts JT, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V. Number of Positive Nodes Is Superior to the Lymph Node Ratio and American Joint Committee on Cancer N Staging for the Prognosis of Surgically Treated Headand Neck Squamous Cell Carcinomas. Cancer. 2016;122(9):1388-97. doi: 10.1002/cncr.29932.

20. Leeman JE, Li J-G, Pei X, et al. Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques. JAMA Oncol. 2017;3(11):1487-94. doi: 10.1001/ jamaoncol.2017.0973.

21. Quinlan-Davidson SR, Mohamed ASR, Myers JN, et al. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. Oral Oncol. 2017;72:90-7. doi: 10.1016/j. oraloncology.2017.07.002.

22. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, Pellitteri PK, Mondin V, Byers R. Skip metastases from head and neck cancers. Acta Otolaryngol. 2002;112(7):788-91.

23. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.

24. Montoro JRMC, Hicz HA, Souza L, et al. Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. Rev Bras Otorrinolaringol. 2008:74(6):861-6. doi: 10.1590/S0034- 72992008000600008.

25. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, et al. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: implications for adjuvant therapy. Head Neck. 2015;37(6):777-82. doi: 10.1002/hed.23662.

26. Talmi YP, Takes RP, Nixon IJ, et al. Prognostic value of lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2018;40(5):1082-90. doi: 10.1002/hed.25080.

27. Huang TH, Li KY, Choi WS. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: Systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2019; 89:133-43. doi: 10.1016/j. oraloncology.2018.12.032.

28. Kort WWB, Maas SLN, Van Es RJJ, Willems SM. Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. Head Neck. 2019;41(8):2801-10. doi: 10.1002/ hed.25764.

29. Lemieux A, Kedarisetty S, Raju S, Orosco R, Coffey C. Lymph Node Yield as a Predictor of Survival in Pathologically Node Negative Oral Cavity Carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;154(3):465-72. doi: 10.1177/0194599815622409.

30. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR. Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. Cancer. 2011;117(13):2917-25. doi: 10.1002/cncr.25834.

31. Lydiatt W, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers-major changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):122-37. doi: 10.3322/caac.21389.

32. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. Cancer. 2009;115(24):5700-10. doi: 10.1002/cncr.24631.

33. Liao CT, Hsueh C, Lee L-Y, et al. Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy. Oral Oncol. 2012;48(4):329-36. doi: 10.1016/j. oraloncology.2011.10.017.

34. Ong W, Zhao R, Lui B, et al. Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue. Head Neck. 2016;38(Suppl 1):E859- 66. doi: 10.1002/hed.24113.

CAPÍTULO 3

ANTICOAGULAÇÃO ORAL NO PÓS-OPERATÓRIO DE IMPLANTE DE VÁLULA METÁLICA

Data de aceite: 01/08/2022

Rafaela Barreto Moura
Faculdade Santo Agostinho
Itabuna
http://lattes.cnpq.br/8083061072814314

Wianne Santos Silva
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/5425109898834626

Gabriel Ponciano Santos de Carvalho
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/1216614446334153

Adrielle Karolina Ribeiro Lima
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/7072238990243954

Mariana Dantas Mota
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/7775377285699905

Victor Barreto Santos
Universidade Federal de Sergipe
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/2970454619685570

Douglas Silva Rosendo Santos
Universidade Federal de Sergipe
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/7268547910483123

Arthur Oliveira da Cruz
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/4713552972206201

Mariana Flor Rocha Mendonça Melo
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/0563943703268091

Guilherme Oliveira Rosada
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/6270890735989478

Isadora Vieira Carozo
Universidade Tiradentes
Aracaju

Marco Antonio Silva Robles
Universidade Tiradentes
Aracaju

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** Todos os pacientes com valvas metálicas, indicadas por doenças valvares importantes, requerem terapia anticoagulante contínua com varfarina ou outro cumarínico (nível de evidência I). Essa escolha decorre, sobretudo, da capacidade desse tipo de prótese ser vitalício, ao contrário da alternativa biológica. O principal inconveniente, entretanto, é a necessidade de uso crônico de anticoagulantes orais, sob risco de sangramento, com o objetivo de evitar fenômenos tromboembólicos. Diante disso, o atual estudo objetiva compendiar o processo de anticoagulação oral no pós-operatório de implante de válvula metálica. **METODOLOGIA:** Trata-se

de uma revisão narrativa com o objetivo supracitado. Para isso, foram utilizados os bancos de dados da Scielo, PubMed, Lilacs, UpToDate e Google Acadêmico na determinação de artigos. Para seleção, a análise foi qualitativa. Coube ao estudo atual incrementar artigos cuja discussão determinasse o processo de anticoagulação oral no pós-operatório de implante de válvula metálica, incluindo alvo terapêutico, manejo clínico, fatores de interferência, efeitos adversos, contraindicações e seguimento ambulatorial. **RESULTADOS:** Os guidelines atuais recomendam INR de 2,0-3,0 para valvas bileaflet na posição aórtica e 2,5-3,5 para as demais valvas (incluindo as valvas disk e Starr Edwards) em posição aórtica ou mitral (nível de evidência I). Na primeira semana, sob uso de Varfarina 5-10 mg/dia, deve-se monitorizar a anticoagulação por meio do TP/INR, diariamente, iniciando-se após a segunda ou terceira dose, até que o valor terapêutico seja atingido por dois dias consecutivos. A partir disso, passa-se a monitorizar o TP/INR 2-3 vezes por semana, durante 1-2 semanas e, após, menos frequentemente, não ultrapassando uma vez a cada quatro semanas. Se após a primeira semana ainda não houver obtido o alvo terapêutico da anticoagulação, pode-se calcular a dose semanal total e redistribuí-la ao longo dos 7 dias de uso. Esse cálculo será feito sob uma quantidade 25% maior ou menor (a depender se o INR está respectivamente abaixo ou acima do esperado) da dosagem total utilizada na primeira semana (algumas referências recomendam modificação em 10-20%). A terapia com antagonistas da vitamina K é considerada crônica, pois pode seguir por tempo indeterminado. **CONCLUSÕES:** Diante da apresentação clínica ideal e INR em faixa terapêutica por duas medidas separadas por 24 horas, o paciente estará apto à alta hospitalar, do ponto de vista do anticoagulante, sob o uso desse na dosagem ideal identificada, e com orientações para o paciente e seus familiares sobre o uso diário do medicamento, realização periódica do exame de TP, cuidados com o consumo de dieta rica em vitamina K, adesão farmacológica ao uso de ACO, ação e efeito adverso esperados pelo medicamento, sinais de alerta para sangramento e dispensação de material educativo por escrito.

PALAVRAS-CHAVE: Anticoagulação oral. Cumarínicos. Valvopatias. Válvula metálica.

ORAL ANTICOAGULATION IN THE POSTOPERATIVE METAL VALVE IMPLANT

ABSTRACT: INTRODUCTION: All patients with metallic valves, indicated by important valve diseases, require continuous anticoagulant therapy with warfarin or another coumarin (level of evidence I). This choice stems, above all, from the ability of this type of prosthesis to be lifelong, unlike the biological alternative. The main drawback, however, is the need for chronic use of oral anticoagulants, at risk of bleeding, in order to avoid thromboembolic phenomena. Therefore, the current study aims to compendium the process of oral anticoagulation in the postoperative period of metallic valve implantation. **METHODOLOGY:** This is a narrative review with the aforementioned objective. For this, Scielo, PubMed, Lilacs, UpToDate and Google Scholar databases were used to determine articles. For selection, the analysis was qualitative. It was up to the current study to increase articles whose discussion determined the oral anticoagulation process in the postoperative period of metallic valve implantation, including therapeutic target, clinical management, interfering factors, adverse effects, contraindications and outpatient follow-up. **RESULTS:** Current guidelines recommend an INR of 2.0-3.0 for bileaflet valves in the aortic position and 2.5-3.5 for the other valves (including

disk and Starr Edwards valves) in the aortic or mitral position (level of evidence I). In the first week, when using Warfarin 5-10 mg/day, anticoagulation should be monitored by means of PT/INR, daily, starting after the second or third dose, until the therapeutic value is reached for two days. consecutive. Thereafter, the PT/INR is monitored 2-3 times a week, for 1-2 weeks, and less frequently thereafter, not exceeding once every four weeks. If, after the first week, the therapeutic target of anticoagulation still has not been achieved, the total weekly dose can be calculated and redistributed over the 7 days of use. This calculation will be made on an amount 25% higher or lower (depending on whether the INR is respectively lower or higher than expected) of the total dosage used in the first week (some references recommend modification by 10-20%). Therapy with vitamin K antagonists is considered chronic, as it can continue indefinitely. **CONCLUSIONS:** In view of the ideal clinical presentation and INR in the therapeutic range by two measurements separated by 24 hours, the patient will be able to be discharged from the hospital, from the point of view of the anticoagulant, under the use of this in the identified ideal dosage, and with guidelines for the patient and their families about the daily use of the medication, periodic performance of the PT examination, care with the consumption of a diet rich in vitamin K, pharmacological adherence to the use of OAC, action and adverse effects expected by the medication, warning signs for bleeding and dispensing of written educational material.
KEYWORDS: Oral anticoagulation. Coumarins. Valvopathies. Metal valve.

INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais, também conhecidos por agentes cumarínicos, são antagonistas da vitamina K, um importante co-fator para a síntese hepática dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X. Os representantes disponíveis no mercado brasileiro incluem a varfarina (Warfarin) e a femprocumona (Marcoumar). O uso da femprocumona tem diminuído progressivamente pelo fato de os grandes estudos serem realizados com varfarina.

A RNI de um indivíduo que não faz uso de anticoagulante costuma ser próximo de 1, após o início da anticoagulação o valor tende a subir, sendo assim, quanto maior a RNI mais anticoagulado está o paciente (ZUCHINALI et al., 2012).

Todos os pacientes com valvas metálicas, indicadas por doenças valvares importantes, requerem terapia anticoagulante contínua com varfarina ou outro cumarínico (nível de evidência I). Essa escolha decorre, sobretudo, da capacidade desse tipo de prótese ser vitalício, ao contrário da alternativa biológica. O principal inconveniente, entretanto, é a necessidade de uso crônico de anticoagulantes orais, sob risco de sangramento, com o objetivo de evitar fenômenos tromboembólicos. O outro grande problema que acompanha as próteses mecânicas é a formação de *pannus*, decorrente dos processos de cicatrização, que ocorre a longo prazo, impedindo o movimento do sistema oclusor (BRAILE et al., 1988).

Apesar disso, diante da evolução das próteses no início dos anos 70, as válvulas mecânicas já são associadas a uma baixa incidência dessas complicações. As biopróteses, por sua vez, apesar de melhoraram em durabilidade, ainda estão expostas a calcificação e

rotura, além de prazo de validade (BRAILE et al., 1988).

Diante disso, o atual estudo objetiva compendiar o processo de anticoagulação oral no pós-operatório de implante de válvula metálica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa com o objetivo supracitado. Para isso, foram utilizados os bancos de dados da Scielo, PubMed, Lilacs, UpToDate e Google Acadêmico na determinação de artigos. As palavras-chave foram definidas pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em “anticoagulantes orais”, “cumarínicos”, “valvopatias” e “válvula metálica”.

Para seleção, a análise foi qualitativa. Coube ao estudo atual incrementar artigos cuja discussão determinasse o processo de anticoagulação oral no pós-operatório de implante de válvula metálica, incluindo alvo terapêutico, manejo clínico, fatores de interferência, efeitos adversos, contraindicações e seguimento ambulatorial. Foram excluídos, portanto, materiais cuja abordagem não contribuiu com o detalhamento da pesquisa. Não houve critérios de exclusão baseados em data ou local de publicação, assim como em idioma ou país de origem.

DISCUSSÃO

Alvo terapêutico

O uso da terapia anticoagulante tem aumentado significativamente nas últimas décadas devido a sua ação preventiva de eventos tromboembólicos arteriais e venosos em diversas situações clínicas (ESMERIO, 2009). Essa terapia determina a melhor proteção contra tromboembolismo em pacientes com próteses valvares metálicas.

Nesse sentido, o valor de referência de INR depende da indicação clínica para a qual a varfarina está a ser usada. Os guidelines atuais recomendam INR de 2,0-3,0 para valvas bileaflet na posição aórtica e 2,5-3,5 para as demais valvas (incluindo as valvas disk e Starr Edwards) em posição aórtica ou mitral (nível de evidência I). As diretrizes da Sociedade Britânica de Hematologia recomendam que os ajustes de dose sejam feitos de forma a manter o INR 0,5 unidades aproximadas do valor ideal.

Manejo clínico

O início da terapia com ACO ocorre frequentemente durante a internação hospitalar motivada pelo no pós-operatório de cirurgia cardíaca valvar com implante de prótese mecânicas. Nesse período é realizada a titulação da dose do cumarínico, o ajuste da RNI e são fornecidas orientações para o paciente e seus familiares sobre o uso diário do medicamento, realização periódica do exame de TP, cuidados com o consumo de dieta rica em vitamina K, adesão farmacológica ao uso de ACO, ação e efeito adverso esperados

pelo medicamento, sinais de alerta para sangramento e dispensação de material educativo por escrito (AGNES, 2013).

A varfarina deve iniciar-se com uma dose de 5-10 mg/dia, durante 1 ou 2 dias, segundo as guidelines do American College of Chest Physicians, no entanto, outros estudos referem que uma dose de 5 mg/dia permite atingir mais facilmente um INR terapêutico em aproximadamente 3 a 5 dias, enquanto que a toma de uma dose de carga de 10 mg/dia pode resultar em valores de INR supraterapêuticos (RAMOS, 2020).

Geralmente essa introdução se associa ao uso concomitante de heparina não-fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), em doses terapêuticas por pelo menos 4-5 dias e até que o INR esteja na faixa terapêutica em duas medidas separadas por 24 horas, quando então, a heparina pode ser suspensa - geralmente INR > 2 (CLÉ et al., 2010).

Na primeira semana, sob uso de Varfarina 5-10 mg/dia, deve-se monitorizar a anticoagulação por meio do TP/INR, diariamente, iniciando-se após a segunda ou terceira dose, até que o valor terapêutico seja atingido por dois dias consecutivos. A partir disso, passa-se a monitorizar o TP/INR 2-3 vezes por semana, durante 1-2 semanas e, após, menos frequentemente, não ultrapassando uma vez a cada quatro semanas (CLÉ et al., 2010). Uma dica prática é a introdução da Varfarina diária com dosagem no 4º e 7º dia de INR durante a primeira semana.

Se após a primeira semana ainda não houver obtido o alvo terapêutico da anticoagulação, pode-se calcular a dose semanal total e redistribuí-la ao longo dos 7 dias de uso. Esse cálculo será feito sob uma quantidade 25% maior ou menor (a depender se o INR está respectivamente abaixo ou acima do esperado) da dosagem total utilizada na primeira semana (algumas referências recomendam modificação em 10-20%). Exemplo: se um paciente jovem em pós-operatório de implante de válvula metálica bileaflet aórtica utiliza 5 mg/dia de Varfarina (35 mg/semana) e apresenta INR 1,8 (abaixo de 2), além de não suspender a heparina, esse paciente precisará ter a dose recalculada para 43,75 mg/semana (35 mg semana acrescido de 25% dessa dose). Sob apresentação de Varfarina 5mg e considerando sua permissividade de repartição em até 4 partes, a distribuição da dose semanal total fica a critério médico, sob melhor facilidade de administração para equipe e de adesão para o paciente. Nesse caso, poderia ser indicado 1 comprimido com ¼ de outro diariamente.

Para minimizar variações e reduzir o risco de eventos adversos, como sangramentos ou recorrência do TEV, deve-se realizar o uso diário da medicação sempre no mesmo horário, fazer o exame no mesmo laboratório e no mesmo horário do dia em todas as coletas, e estabelecer uso constante de fontes de vitamina K, ou seja, variar o mínimo possível a ingestão de alimentos que contenham vitamina K ao longo da semana.

Fatores que interferem na anticoagulação

A relação entre a dose de varfarina e a resposta é influenciada por fatores genéticos e ambientais que alteram a absorção, farmacocinética ou farmacodinâmica dos cumarínicos.

Por ter metabolismo hepático à base da enzima citocromo P450 2C9, diversos fatores genéticos influenciam na sensibilidade individual para metabolização do anticoagulante. Outros aspectos intrínsecos incluem sexo, idade e comorbidades. Além disso, quesitos ambientais como dieta e medicamentos também interferem na farmacocinética.

Alguns estudos afirmam que o fator idade avançada tem sido associado a uma maior sensibilidade à varfarina e a doses menores devido a uma diminuição da ingestão e ou absorção de vitamina K ou a alterações na capacidade de utilizar a vitamina K na síntese dos fatores de coagulação. Estudos também apontam que o sexo feminino requer doses inferiores de varfarina comparativamente ao sexo oposto, e que o estabelecimento da dose é variável para diferentes etnias, uma vez que doentes de origem africana tentem a necessitar de doses mais elevadas, sendo este um fenômeno de origem genética e não cultural (CLÉ et al., 2010).

Um estudo realizado por Beest et al. afirmou que a realização de atividade física e o índice de massa corporal (IMC) também se relacionam com o nível de anticoagulação pois doentes mais sedentários e com um valor de IMC < 20 kg/m2 demonstram um maior risco de anticoagulação excessiva (CLÉ et al., 2010).

Também existe uma relação entre a varfarina e o tabagismo: Beest et al. demonstrou que doentes que nunca fumaram têm um risco de resposta excessiva à varfarina muito superior aos doentes fumadores. No etilismo, a indução de isoenzimas do CYP pelo consumo crônico de álcool aumenta a clearance hepática da varfarina, o que leva à necessidade de doses mais elevadas deste fármaco (CLÉ et al., 2010).

Quanto às comorbidades, a hipoalbuminemia presente em disfunções hepáticas condiciona o aumento da fração livre de cumarínicos e potencializa seus efeitos. Disfunções da tireoide como hipertireoidismo leva a uma resposta também aumentada do anticoagulante, enquanto o hipotireoidismo detém efeito contrário. Doentes oncológicos demonstram dificuldade no controle dos níveis de anticoagulação, o que pode ter como explicação as sessões de quimioterapia e os seus efeitos secundários (RAMOS, 2020).

Outro desafio pertence ao grupo de gestantes, uma vez que a droga de escolha para anticoagulação em adultos, a Varfarina, por ultrapassar a placenta, tem ação teratogênica conhecida, produzindo malformações congênitas, além de outros efeitos adversos durante a gravidez e o parto (MATTOS et al., 2005).

As drogas que interagem com a ação da varfarina podem tanto potencializar, como inibir a atividade coagulante (tabela 1). A interação farmacológica ocorre com a inibição da atividade da droga e desta no trato digestivo, aumento da produção de enzimas hepáticas ou redução da capacidade de ligação da varfarina às proteínas plasmáticas, aumentando a

quantidade da droga livre no plasma.

Potencializam a elevação do INR	**Prejudicam a elevação do INR**
Amiodarona Álcool (associado a hepatopatia) Aspirina Azitromicina Amoxicilina/Clavulanato Celecoxib Cimetidina Citalopram Clofibrato Clotrimazol Diltiazen Eritromicina Esteroides Fenilbutazona Fenitoína Fluconazol Isoniazida Metronidazol Miconazol Omeprazol Piroxican Propafenona Propranolol Sertralina Sinvastatina Voricanazol	Azatioprina Barbitúricos Bosentan Carbamazepina Colestiramina Ciclosporina Cloxacilina Griseofulvina Ginseng Mercaptopurina Mesalamina Propofol Raloxifeno Ribavirina Rifampicina Ritonavir Sucralfato Sulfasalazina Suplementos vitamínicos Teicoplanina Terbinafina Telmisartan Vacina Anti-influenza

Tabela 1. Drogas que interagem com a ação da Varfarina.

Fonte: Adaptado de *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).*

Por fim, diversos alimentos ricos em vitamina K interferem no objetivo anticoagulante do uso dos cumarínicos (tabela 2). Entre os principais componentes desse grupo, destacam-se vegetais folhosos verde escuro, como espinafre, brócolis e alguns tipos de alface. Outros alimentos fonte de vitamina K são a couve-flor, as sementes de uva, o leite, e o azeite e óleos de soja, de canola e de semente de algodão.

Prejudicam a elevação do INR		
Altamente	**Moderadamente**	**Levemente**
Chá verde	Margarina	Chá preto
Maionese	Aspargo	Sucos, refrigerantes
Óleos (canola, soja)	Abacate	Leite, queijo, manteiga
Brócolis	Repolho vermelho	Pão, massas
Couve-de-bruxelas	Ervilhas	Cereais, aveia
Repolho	Quiabo	Arroz, polvilho
Couve-verde	Azeite	Milho, óleo de milho
Pepino com casca		Ovos
Endívia		Iogurtes
Cebolinha verde		Farinha de trigo
Alfaces		Frutas
Mostarda		Todas as carnes
Salsa		Vagem
Espinafre		Cenoura
Nabiça		Couve-flor
Agrião		Cebola, aipo
Fígado de boi, frango e porco		Pepino sem casca
		Berinjela, cogumelos
		Batata, abóbora

Tabela 2. Alimentos com alto teor de Vitamina K.

Efeitos adversos e contraindicações

O principal efeito adverso é a hemorragia, sendo mais frequente ocorrer ao nível da pele e mucosas do tubo digestivo e do trato urinário. Ela pode ser classificada sob grau de gravidade, a qual as denominadas “menores” incluem episódios não ameaçadores à vida, ao passo que as “maiores” podem levar o indivíduo à morte, tais como hemorragia intracraniana ou retroperitoneal.

Para além da hemorragia, existem outros efeitos secundários dessa terapia. Entre eles, complicações trombóticas agudas como a necrose cutânea, equimoses ou hematomas na pele, sangramento com maior facilidade após traumatismo, fluxo menstrual anormal, dores ou coloração púrpura/azulada nos dedos dos pés, febre, náuseas, vómitos, diarreia, queda de cabelo, erupções cutâneas, doença hepática e pancreática e ereção prolongada e dolorosa.

A varfarina encontra-se contraindicada na hipersensibilidade aos derivados cumarínicos, numa situação de hemorragia ativa ou doença que aumente o risco hemorrágico, na gravidez e no pós-parto, dado o risco elevado de hemorragia.

Em caso de sangramentos menores com INR < 5, deve-se omitir ou reduzir 1 dose de Varfarina, realizar novo INR em 24h, reduzir dose semanal em 5-20% (ou 25%) e reiniciar reiniciando quando INR terapêutico (se a elevação do INR for apenas discretamente acima do índice terapêutico, pode-se optar apenas por repetir o INR em 24 h, sem redução da dose da Varfarin). Não se deve utilizar Vitamina K ou Plasma. Em sangramentos maiores com INR < 5, deve-se suspender Varfarina, administrar vitamina K 10mg EV lento e plasma fresco (PFC), realizar controle frequente do INR e repetir vitamina K K 12/12h se INR

permanecer elevado (CLÉ et al., 2010).

Seguimento ambulatorial

A terapia com antagonistas da vitamina K é considerada crônica, pois pode seguir por tempo indeterminado. Como a janela terapêutica é estreita e a estabilidade da ACO é multifatorial, o tratamento requer acompanhamento em longo prazo para monitorar os níveis de anticoagulação dos pacientes e minimizar a incidência de efeitos adversos tromboembólicos ou hemorrágicos.

No momento da alta hospitalar, se não houver condições de realizar o acompanhamento ambulatorial preconizado para controle da anticoagulação na rede básica ou na rede privada de saúde, o paciente é encaminhado para o ambulatório de anticoagulação do hospital (FRANÇA, 2014).

No início do tratamento, o valor de INR é verificado muito frequentemente, dependendo da dose ou indicações iniciais. Após a estabilização da anticoagulação, a determinação do INR é feita a cada 4-6 semanas pela maioria dos doentes. Na literatura existem divergências sobre o intervalo ideal para monitoramento dos cumarínicos. Para o *American College of Chest Physicians* o recomendado é um intervalo que não ultrapasse quatro semanas (ANSELL, 2008). Pacientes com RNI no alvo terapêutico e sem necessidade de ajustes de dose nos últimos seis meses podem realizar controle da RNI no período de quatro a 12 semanas (BRASIL, 2013).

Quanto a orientações dietéticas, no tratamento com anticoagulantes orais, o paciente deve ter uma ingestão equilibrada e constante da vitamina K. Através da idade do paciente, deve-se verificar a recomendação total de microgramas de vitamina K indicado ou utilizar 1 μg/Kg de peso corpóreo ao dia, que é uma quantidade considerada segura e adequada, pela maioria dos estudos (KLACK e CARVALHO, 2006).

Como exemplo, um paciente anticoagulado de 90 Kg deve receber, aproximadamente, 90 μg de vitamina K ao dia. Pode-se alcançar essa quantidade oferecendo uma dieta com base nos teores vitamina K por alimento. O ideal é o acompanhamento com nutricionista para melhores recomendações dietéticas. No geral, o paciente fora de contagem de teor de vitamina K deverá evitar grandes quantidades de margarina, óleo e gorduras como tempero, frutas que são fontes dessa vitamina, excesso de alimentos verde-escuro, entre outros.

Apesar desse cuidado, não está recomendada uma dieta inferior a 1μg vitamina K/Kg ao dia, pois estudos mostraram que a redução acentuada da ingestão não exerce claro benefício no controle da INR, além de aumentar os riscos para a osteoporose (KLACK e CARVALHO, 2006).

CONCLUSÕES

Pacientes portadores de válvula metálica devem permanecer cronicamente

anticoagulados sob INR em uma faixa variável, caso a caso, de 2,5 a 3. Na internação hospitalar durante o pós-operatório, a administração de Varfarina deverá ser iniciada, na primeira semana, em uma dose de 5-10 mg/dia, com dosagem de INR no 4º e 7º dia e, se não atingido o alvo terapêutico, deverá ser calculado a partir da dose total da primeira semana, uma elevação ou redução (dependendo se INR superior ou abaixo do alvo) de até 25% a serem redistribuídos durante os dias da semana seguinte, sob mesma monitorização laboratorial do INR. A heparina poderá ser suspensa quando INR > 2 nos pacientes anticoagulados.

Diante da apresentação clínica ideal e INR em faixa terapêutica por duas medidas separadas por 24 horas, o paciente estará apto à alta hospitalar, do ponto de vista do anticoagulante, sob o uso desse na dosagem ideal identificada, e com orientações para o paciente e seus familiares sobre o uso diário do medicamento, realização periódica do exame de TP, cuidados com o consumo de dieta rica em vitamina K, adesão farmacológica ao uso de ACO, ação e efeito adverso esperados pelo medicamento, sinais de alerta para sangramento e dispensação de material educativo por escrito.

O seguimento ambulatorial de pacientes com RNI no alvo terapêutico é realizado sob dosagem inicialmente frequente do valor de INR e, após a estabilização da anticoagulação, a determinação do INR é feita a cada 4-6 semanas pela maioria dos doentes. Em caso de efeitos adversos ou complicações importantes, o paciente deverá ser previamente instruído a suspender o uso da medicação no mesmo dia e buscar serviço médico com urgência.

REFERÊNCIAS

BRAILE, Domingo M. et al. Estudo comparativo entre válvulas biológicas e válvulas mecânicas nas posições mitral ou aórtica até 14 anos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 3, p. 141-158, 1988.

CAMPOS, Nelson Leonardo Kerdahi Leite de; ANDRADE, Rubens Ramos de; SILVA, Marcos Augusto de Moraes. Anticoagulação oral em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas: experiência de dez anos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 25, p. 457-465, 2010.

CLÉ, Diego V. et al. Anticoagulação em pacientes hospitalizados. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 2, p. 107-117, 2010.

DE MATTOS, Ângelo Zambam; RACHE, José Eugênio; TREVISAN, Túlio. ANTICOAGULAÇÃO NA GESTANTE COM PRÓTESE METÁLICA DE VÁLVULA CARDÍACA: UM RELATO DE CASO. **Conselho de Administração**, v. 102, p. 39.

ENE, Gabriela Simona. Impacto económico del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K en pacientes portadores de prótesis valvular metálica en posición mitral. 2014.

FRANÇA, Karina Magalhães de. Ambulatório de anticoagulação oral: caracterização dos pacientes em condições de transferência para serviços de saúde de menor complexidade. 2014.

GUIMARÃES, Jordana de Fraga; ZAGO, Alcides José. Anticoagulação ambulatorial. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 27, n. 1, (2007), p. 30-38**, 2007.

HENN, Clarissa de Borba et al. Conhecimento dos pacientes sobre anticoagulação oral crônica acompanhados em ambulatório especializado. **Revista gaúcha de enfermagem. Porto Alegre. Vol. 29, n. 2 (jun. 2008), p. 207-213**, 2008.

KLACK, Karin; CARVALHO, Jozélio Freire de. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. **Revista Brasileira de reumatologia**, v. 46, p. 398-406, 2006.

RAMOS, Bruna Renata Silva. **Terapêutica com anticoagulantes orais em crianças com substituição de válvula aórtica**. 2020. Tese de Doutorado.

CAPÍTULO 4

ASPECTOS DA INFLAMAÇÃO INTESTINAL OCASIONADA POR CASEÍNA E GLÚTEN EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Data de aceite: 01/08/2022
Data de submissão: 01/06/2022

Ismael Paula de Souza
Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/5173875034807617

Lygia Gurgel de Albuquerque
Centro Universitário Estácio do Ceará, Departamento de Nutrição
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/0674368432032143

Thais Branco de Araújo e Sousa
Centro Universitário Estácio do Ceará, Departamento de Nutrição
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/1374501099161836

Raelly Nicolau Carvalho
Centro Universitário Estácio do Ceará, Departamento de Nutrição
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/0235078444115912

Lauro Venícius Sousa da Silva
Centro Universitário Estácio do Ceará, Departamento de Nutrição
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/4240479681373835

Lidiane Andrade Fernandes
Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/8401482330147579

Iramaia Bruno Silva
Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/7836172393447192

Ana Angélica Queiroz Assunção Santos
Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Morfologia
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/2668796945967271

Fernanda Fernandes de Oliveira Silva
Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/1334185670850955

RESUMO: O transtorno do espectro autista em crianças, costuma acometer o desenvolvimento neurológico e o comportamento do mesmo. A literatura aponta a que a ingestão de caseína e glúten parece piorar sinais comportamentais e aumentar a inflamação intestinal dessas crianças. O objetivo dessa revisão foi descrever os aspectos da inflamação intestinal relacionada ao consumo de caseína e glúten em crianças com transtorno do espectro autista. Foram consultadas as plataformas digitais de dados MEDLINE, PubMed e SciELO em busca de artigos publicados nos últimos 10 anos. Foram eliminados estudos duplicados e revisões sem sistematização ou metanálise. O intestino é considerado um importante local de interação antigênica, visto seu contato com o microbioma e moléculas derivadas de alimentos ingeridos. Os indivíduos no espectro autista costumam possuir

alterações funcionais no TGI após o consumo de caseína e glúten, sendo essas mudanças associadas ao processo de disbiose intestinal e à deficiência de enzimas presentes na borda em escova do intestino delgado provocando má absorção nutricional, deficiências nutricionais e sintomas intestinais graves com consequente resposta comportamental. A prescrição de dietas livres de glúten e caseínas em crianças portadoras de transtorno do espectro autista ainda é controversa na literatura e prática clínica. Contudo, estudos apontam o benefício dessa retirada, e os mecanismos que envolvem essas duas proteínas parecem estar bem esclarecidos. Estudos robustos são necessários.
PALAVRAS-CHAVE: Trato Gastrointestinal. Caseína. Glúten. Criança. Transtorno do Espectro Autista.

ASPECTS OF INTESTINAL INFLAMMATION CAUSED BY CASEIN AND GLUTEN IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

ABSTRACT: The autistic spectrum disorder in children usually affects their neurological development and behavior. The literature points out that casein and gluten intake seems to worsen behavioral signs and increase intestinal inflammation in these children. The aim of this review was to describe the aspects of intestinal inflammation related to casein and gluten intake in children with autism spectrum disorder. The digital data platforms MEDLINE, PubMed, and SciELO were searched for articles published in the last 10 years. Duplicate studies and reviews without systematization or meta-analysis were eliminated. The gut is considered an important site of antigenic interaction, given its contact with the microbiome and molecules derived from ingested food. Individuals on the autistic spectrum often have functional changes in the GIT after consumption of casein and gluten, these changes being associated with the process of intestinal dysbiosis and deficiency of enzymes present in the brush border of the small intestine causing nutritional malabsorption, nutritional deficiencies, and severe intestinal symptoms with consequent behavioral response. The prescription of gluten-free and casein-free diets in children with autism spectrum disorder is still controversial in the literature and clinical practice. However, studies point to the benefit of such withdrawal, and the mechanisms involving these two proteins seem to be well understood. Robust studies are needed.
KEYWORDS: Gastrointestinal Tract. Casein. Gluten. Chil. Autistic Spectrum Disorder.

1 I INTRODUÇÃO

O transtorno do Espectro Autista (TEA), é um transtorno de desenvolvimento neurológico, caracterizado pela dificuldade em interações sociais, comunicação e comportamentos restritivos e repetitivos. Essas características variam na manifestação e no grau de severidade, dificilmente presente da mesma forma em mais de um indivíduo. É um transtorno permanente, onde não há cura, mas a intervenção precoce pode ajudar a suavizar os sintomas (SBP, 2019).

O TEA se manifesta em etnias e grupos socioeconômicos diferentes, com prevalência maior em meninos. A prevalência vem aumentando drasticamente. Entre 2000

e 2002 nos Estados Unidos, 1 em cada 150 crianças foram afetadas, em 2010 a 2012 esse número aumentou para 1 em cada 68, e em 2014 estava em 1 em cada 58. No Brasil, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam cerca de 2 milhões de diagnósticos de autismo, contudo, a prevalência em países de baixa renda ainda é incerta (SBP, 2019).

Anteriormente acreditava-se que TEA era um distúrbio que afetava tão somente a nível psicológico e neurológico, porém existem evidências de que o transtorno pode afetar outros sistemas corporais como o trato gastrointestinal (TGI), metabolismo mitocondrial e sistema imunológico (PANGRAZZI, BALASCO & BOZZI, 2020).

Sintomas gastrointestinais funcionais são identificados em pacientes com TEA. Dessa maneira, uma relação entre o surgimento de intolerâncias e alergias alimentares (principalmente relacionadas ao glúten e a caseína) e os sintomas comportamentais em crianças com TEA vem sendo estudados, ainda com resultados inconclusivos (GONZALES et al., 2021).

Visando esclarecer melhor essa relação e realizar um compilado de estudos sobre a importante temática, o objetivo dessa revisão foi descrever os aspectos da inflamação intestinal relacionada ao consumo de caseína e glúten em crianças com TEA.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, a qual possibilita a síntese do conhecimento através da análise da literatura científica na interpretação e análise crítica do autor, contribuindo no debate de determinadas temáticas, levantando questões e colaborando na aquisição e atualização do conhecimento (SILVA, 2019)

Foram consultadas as plataformas digitais de dados MEDLINE, PubMed e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), usando os descritores em inglês combinados: "Autistic Spectrum Disorder AND Gastrointestinal Tract", "Autistic Spectrum Disorder AND Casein", "Autistic Spectrum Disorder AND Gluten" AND "Autistic Spectrum Disorder AND Child".

Foram incluídos na primeira etapa da análise os artigos publicados nos últimos dez anos, em língua portuguesa ou inglesa. Foram eliminados estudos duplicados. Os títulos e resumos (*abstracts*) foram lidos e avaliados, foram excluídos aqueles que não tinham relação com o tema e estudos realizados com outra faixa etária.

Foram incluídos no estudo, ensaios clínicos, estudos ou relatos de caso e revisões com metanálise ou sistematização rígida em sua metodologia. As demais revisões foram excluídas do estudo. Foram selecionados aqueles estudos com fortes evidências e resultados efetivos (clínicos) sobre a inflamação intestinal ocasionada pelas proteínas glúten e caseína em crianças com TEA.

As buscas realizadas nas bases de dados com os descritores supracitados resultaram na seleção final de 23 artigos incluídos nesta revisão.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Trato Gastrointestinal e Transtorno do Espectro Autista em Crianças

O TGI é o conjunto de importantes órgãos relacionados à deglutição, digestão, absorção e excreção de nutrientes, com importante função de manter a homeostase corporal. O desenvolvimento desse sistema é um evento complexo visto a necessidade de mudanças morfofuncionais dos próprios órgãos que o compõe, a necessidade de interação sistêmica (evolução da circulação êntero-hepática e sistema nervoso entérico) e o progresso do sistema imunológico intestinal (ORIÁ & BRITO, 2016).

O processo de deglutição, motilidade enterocolônica e presença de enzimas na borda epitelial estão intrinsecamente ligadas à gestação pois são últimos sinais a serem desenvolvidos no feto. Dessa maneira, traumas durante o período gestacional ou alterações no processo de amadurecimento do sistema nervoso podem trazer alterações gastrointestinais importantes na primeira infância (JANTSCH, BARZOTTO & SILVA 2020).

O intestino é considerado um importante local de interação antigênica, visto seu contato com o microbioma intestinal (conjunto de bactérias, vírus, protozoários, fungos e genes que habitam nossos intestinos) e moléculas derivadas de alimentos ingeridos, dessa forma, o desenvolvimento de respostas imunológicas nesse local deve ser regulado para garantir a homeostase (GEREMIA *et al.,* 2021; ORIÁ & BRITO, 2016).

Os indivíduos com TEA costumam possuir alterações funcionais no TGI sendo essas mudanças associadas ao processo de disbiose intestinal (alteração negativa da composição microbiana residente no intestino) e a deficiência de enzimas presentes na borda em escova do intestino delgado, provocando assim importantes deficiências cognitivas e comportamentais (PROSPERI *et al.,* 2019).

A literatura sugere que as crianças com TEA possuem alterações biológicas, como modificações na absorção de nutrientes. Alterações no microbioma intestinal e o surgimento de uma inflamação subclínica de baixo grau associada a uma maior circulação de citocinas inflamatórias. Além disso, apresentam elevadas concentrações de aminoácidos e peptídeos de origem alimentar no sangue, no fluído cerebrospinal e na urina, reforçando a teoria sobre a conexão entre autismo e problemas na metabolização de substâncias provenientes da alimentação (DIAS *et al.,* 2018).

Uma inflamação subclínica a nível intestinal em pacientes com TEA pode ser observada pela produção de IgE e Interleucinas (IL) do tipo 6 e 10, geralmente mediada por células T - Reg (reguladoras). Essa inflamação é importante para o desenvolvimento de tolerância oral a alimentos em crianças, entretanto quando exacerbada podem ocasionar sintomas intestinais. Vale ressaltar, que a comunicação bidirecional do intestino com o sistema nervoso central pode carrear essas IL, levando a estágios mais severos do TEA (PRATA *et al.,* 2019; GEREMIA *et al.,* 2021).

Kang e colaboradores (2019) apontaram que crianças autistas que aderiram a uma

dieta isenta de caseína e glúten, apresentaram melhora significativa no comportamento cognitivo de indivíduos com autismo. Em condições patológicas, de má absorção intestinal, estes elementos podem causar danos nas vilosidades da membrana intestinal onde podem estimular as alterações neuronais com respostas nos comportamentos das crianças com TEA (KANG *et al.,* 2019).

O percentual de indivíduos com TEA que sofrem de distúrbios no TGI varia de estudo para estudo, porém, altas taxas foram relatadas, sendo os sintomas mais comuns desconforto abdominal seguido com diarreia crônica ou constipação, refluxo gastroesofágico, vômitos, alergias e intolerância alimentar. Crianças com TEA que apresentam dor abdominal são mais propensas a desenvolver ansiedade, problemas comportamentais ou outros sintomas psicológicos (RISTORI *et al.,* 2019).

3.2 Caseína e Glúten x Transtorno do Espectro Autista

O glúten é uma proteína composta pela mistura de outras duas proteínas (gliadina e glutenina), sendo encontrada em cereais como centeio, cevada e trigo, que são presentes em nosso cotidiano. O teor proteico do glúten no trigo é de 12% em 100g e sua ingestão por pacientes celíacos ou com intolerância ao glúten pode ocasionar possíveis malefícios, sendo recomendada a restrição desse composto do plano alimentar (OLIVEIRA & SILVA, 2022).

A caseína é uma proteína dietética, de alto valor biológico, encontrada em alimentos como leite de vaca e derivados, bem como no leite materno, em pouca quantidade. É considerada uma proteína de digestão mais lenta, pois apresenta uma molécula de maior tamanho quando comparada a outras proteínas (SILVA et al., 2019).

Embora a causa do TEA ainda seja uma incógnita, diversos pesquisadores apontam uma interação entre os fatores ambientais e os genéticos, porém ainda não é possível determinar quais fatores contribuem, de forma decisiva, para o surgimento do fenótipo autista (CUPERTINO *et al.,* 2019).

Muitas crianças com TEA apresentam um estado nutricional inadequado, com maior prevalência de baixo peso. Esse fato pode estar relacionado com a má absorção devido a uma hipersensibilidade alimentar não diagnosticada associada ainda a uma seletividade alta que levaria a recusa do alimento nessas crianças (DIAS *et al.,* 2018).

A literatura aponta que crianças diagnosticadas com TEA costumam ter deficiência de micronutrientes, como vitamina A e vitaminas do complexo B, bem como minerais como cálcio (Ca), zinco (Zn), selênio (Se) e magnésio (mg). Outro dado importante é a presença de distúrbios gastrointestinais, disbiose intestinal, permeabilidade intestinal e distúrbios comportamentais que afetam o padrão alimentar de crianças com TEA (SANTOS *et al.,* 2021).

Para contornar esses efeitos aversos e as possíveis deficiências, algumas intervenções utilizadas pelo profissional nutricionista é a orientação/prescrição de dietas

livres de glúten e/ou caseína, a suplementação de magnésio, suplementação polivitamínica, de acordo com as necessidades nutricionais, e a utilização de ácidos graxos para ganho de peso (DIAS *et al.,* 2018).

É importante afirmar que a literatura aponta lacunas no processo de dietoterapia na criança com autismo, pois ainda não existe consenso entre os nutricionistas sobre a necessidade de marcadores bioquímicos específicos, como também a exclusão de compostos alimentares nas dietas (SANTOS et al., 2021).

Para contornar esses possíveis distúrbios e deficiências nutricionais, algumas das intervenções utilizadas pelo profissional nutricionista no campo da prescrição dietética é a orientação baseada em uma dieta livre de glúten e/ou caseína e a suplementação polivitamínica e de minerais (realiza de forma individualizada conforme as necessidades dos pacientes) (DIAS *et al.,* 2018).

Intolerância relacionada ao glúten (tanto a doença celíaca, com em caso diversos) já são consideradas um problema de saúde pública, tendo em vista que existe uma grande probabilidade do surgimento de doenças malignas no TGI devido a atrofia das vilosidades, alterações na produção de células epiteliais e imunológicas naquela região (RISTORI *et al.,* 2019).

A literatura aponta que a digestão incompleta do glúten e da caseína pode aumentar os sintomas de agressividade em crianças com TEA. Nesses indivíduos, peptídeos provenientes do glúten e da caseína atravessam a barreira epitelial intestinal, chegando até o sangue e ultrapassando a barreira hematoencefálica, além de aumentarem os anticorpos da classe IgA, que liberam citocinas que causam inflamação na mucosa intestinal, conduzindo a uma menor atividade das enzimas líticas e um aumentado de absorção de peptídeos. No intestino é possível observar constipação. No sistema nervoso central esses produtos metabólicos se ligam a neuro receptores opióides, originando assim uma resposta exacerbada que resulta no surgimento de sintomas agressivos (DIAS *et al.,* 2018).

No estudo de Pimentel e colaboradores (2019) onde foi realizada uma intervenção dietoterápica por 11 semanas, com a retirada do glúten e da caseína em crianças e adolescentes com TEA, foi possível observar melhora dos sintomas gastrointestinais (diarreia e constipação) e melhora do sintoma de agressividade (em 62,5% dos casos), contudo, a família apontou recusa alimentar após a intervenção em 12% da amostra (principalmente no consumo de vegetais) e dificuldade de administração do tempo para preparação de algumas refeições (PIMENTEL *et al.,* 2019).

Em um ensaio clínico randomizado com 80 crianças com TEA, sem diagnóstico de doença celíaca, 53,9% da amostra apresentou alterações gastrointestinais (diarreia, constipação, náuseas e distensão). Após a intervenção com uma dieta livre de glúten por 6 semanas foi observado diminuição dos sintomas gastrointestinais e comportamentais como padrões de comportamentos repetidos, agressividade e interação social quando comparado com o grupo que não sofreu a intervenção. (GHALICHI *et al.,* 2016).

Em uma revisão sistemática que buscou estudos com dietas livres de caseína e glúten, foi possível observar que houveram três efeitos significativos do tratamento de exclusão: melhora dos traços autistas gerais, minimização do isolamento social e melhora da capacidade geral de comunicação e interação. Contudo as diferenças estatísticas entre os grupos analisados foram muito baixas, sendo não recomendado a retirada desses compostos alimentares pela dificuldade na rotina e a possibilidade da restrição ocasionar possíveis deficiências, além dos dados não oferecerem conclusões robustas (MILLWARD *et al.,* 2019).

As evidências referentes a retirada da caseína dietética ainda são controversas. Na revisão sistemática elaborada por Reissmann e colaboradores (2020), não foi possível encontrar referencias o suficiente que apontassem a retirada do glúten e da caseína como benefício para crianças com TEA, visto que não houve mudança nos sintomas gastrointestinais e comportamentais, contudo o tempo de intervenção variou entre 3 e 4 semanas, que poderia totalizar um baixo período de tratamento nesse grupo (REISSMANN *et al.,* 2020).

Uma dieta isenta de caseína e glúten (GFCF) baseia-se na "Teoria do Excesso de Opióides", que se caracteriza pelo desencadeamento dessa ação no SNC, provocada pela presença de peptídeos, por meio de uma permeabilidade intestinal e possível infiltração pela barreira hematoencefálica, resultando na observação de comportamentos ou atividades anormais. Dessa forma, a restrição das proteínas causadoras dessas anormalidades tende a trazer efeitos benéficos (LEAL *et al.,* 2017).

O protocolo investigativo para diagnóstico de desordens relacionadas ao glúten é o mesmo para toda a população e faixa etária. São os exames de sorologia em busca de taxas de anticorpos como o antiendomísio (EMA), antitransglutaminase tecidual (anti-tTG) e exames de imagem como a endoscopia digestiva alta, com biopsia duodenal. É importante ressaltar que testes negativos podem não excluir a presença da doença (AL-TOMA *et al*., 2019).

A doença celíaca não tem cura, a intolerância ao glúten tem fases de remissão e protocolos de sensibilização intestinal ainda em desenvolvimento, ainda assim a dieta livre de glúten é recomendada. Caso o glúten retorne à dieta de forma não assistida, os sintomas podem retornar podendo levar até a quadros complicados, como a desnutrição proteico-calórica, problemas ósseos, síndromes disabsortivas que levam a deficiência nutricional e maior probabilidade de incidência de câncer intestinal (RODRIGUES *et al.,* 2017).

Vale ressaltar que alimentos com glúten e caseína em sua composição, como: pães, bolos, bolachas, salgadinhos e sobremesas, estão frequentemente presentes no plano alimentar diário de crianças brasileiras. Dessa maneira, é possível inferir que a exclusão dos gêneros é um grande desafio para o paciente, os pais e a sociedade (OLIVEIRA & SILVA, 2022).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prescrição de dietas livres de glúten e caseínas em crianças com TEA ainda **é** controversa na literatura e prática clínica. Contudo, estudos apontam o benefício dessa retirada, e os mecanismos que envolvem essas duas proteínas parecem estar bem esclarecidos.

A inclusão de dietas extremamente restritivas no público infantil costuma não ser recomendada. Por esse motivo, existe a necessidade da construção de estudos clínicos, randomizados e duplo cegos com o objetivo de fornecer evidências robustas acerca dessa temática.

REFERÊNCIAS

AL-TOMA, Abdulbaqi et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European gastroenterology journal, v. 7, n. 5, p. 583-613, 2019.

CUPERTINO, Marli do Carmo et al. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. ABCS Health Sciences, v. 44, n. 2, 2019.

DIAS, Ebiene Chaves et al. Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática. Revista Cuidarte, v. 9, n. 1, p. 2059-2073, 2018.

GHALICHI, Faezeh et al. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. World Journal of Pediatrics, v. 12, n. 4, p. 436-442, 2016.

GEREMIA, Danilo Aureliano Almeida et al. O papel do intestino na homeostase imunológica. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 6, p. 55181-55191, 2021.

GONZALES, Jacques et al. Fecal Supernatant from Adult with Autism Spectrum Disorder Alters Digestive Functions, Intestinal Epithelial Barrier, and Enteric Nervous System. Microorganisms, v. 9, n. 8, p. 1723, 2021.

JANTSCH, Leonardo Bigolin; BARZOTTO, Vanessa da Silva; SILVA, Ethel Bastos. Fatores associados a agravos gastrointestinais no primeiro ano de prematuros tardios e moderados. Rev Rene, v. 21, p. 22, 2020

KANG, Dae Wook *et al*. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

LEAL, Mariana et al. Terapia nutricional em crianças com transtorno do espectro autista. Cadernos da Escola de Saúde, v. 1, n. 13, 2015.

MILLWARD, Claire et al. WITHDRAWN: Gluten-and casein-free diets for autistic spectrum disorder. The Cochrane database of systematic reviews, v. 4, p. CD003498-CD003498, 2019.

OLIVEIRA, Dafne Cristine Lima; DA SILVA, Vânia Maria Barboza; DA SILVA, Luísa Margareth Carneiro. Desafios da adesão à dieta sem glúten. Research, Society and Development, v. 11, n. 2, p. e34411226008-e34411226008, 2022.

ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, GA de C. Sistema digestório: integração básico-clínica. São Paulo: Blucher, 2016.

PANGRAZZI, Luca; BALASCO, Luigi; BOZZI, Yuri. Oxidative stress and immune system dysfunction in autism spectrum disorders. International journal of molecular sciences, v. 21, n. 9, p. 3293, 2020.

PIMENTEL, Yara Rodrigues Amaro et al. Restrição de glúten e caseína em pacientes com transtorno do espectro autista. Revista da Associação Brasileira de Nutrição-RASBRAN, v. 10, n. 1, p. 3-8, 2019.

PRATA, J. et al. The contribution of inflammation to autism spectrum disorders: recent clinical evidence. Psychiatric Disorders, p. 493-510, 2019.

PROSPERI, Margherita et al. Inflammatory biomarkers are correlated with some forms of regressive autism spectrum disorder. Brain sciences, v. 9, n. 12, p. 366, 2019.

REISSMANN, Andreas. Gluten-free and casein-free diets in the management of autism spectrum disorder: A systematic literature review. Journal of Disease Prevention and Health Promotion, v. 4, 2020.

RISTORI, Maria Vittoria et al. Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. Nutrients, v. 11, n. 11, p. 2812, 2019.

RODRIGUES, Millena Araújo et al. A bioquímica dos alimentos e doenças relacionadas. Diversitas Journal, v. 2, n. 2, p. 182-190, 2017.

SANTOS, Patricia et al. Avaliação nutricional em crianças com autismo: revisão bibliográfica. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, n. 10, p. 921-949, 2021.

SILVA, Lara Bezerra et al. PROTEINA DE NUTRIÇÃO: CASEÍNA. Mostra Científica em Biomedicina, v. 4, n. 1, 2019.

SILVA, Wesley Mendes. Contribuições e limitações de revisões narrativas e revisões sistemáticas na área de negócios. Revista de Administração Contemporânea, v. 23, p. 1-11, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Manual de orientação / Transtorno do Espectro Autista. Porto Alegre: SBP, 2019

CAPÍTULO 5

ÚLCERAS GENITAIS POR INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E MANEJO CLÍNICO

Data de aceite: 01/08/2022

Ana Cláudia Leal Cavalcanti
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/5431459824861204

Arthur Hebert Dantas Santos
Universidade Tiradentes
Aracaju
http://lattes.cnpq.br/9032210228155730

Mariana Santana Silva Andrade
Faculdade Ages de Medicina de Jacobina
Jacobina
http://lattes.cnpq.br/6702931547130871

Victória Lima Cerqueira de Sousa
Faculdade Ages de Medicina de Jacobina
Jacobina
http://lattes.cnpq.br/2543012215578445

Milena Ferreira Ramalho
Faculdade Ages de Medicina de Jacobina
Jacobina
http://lattes.cnpq.br/9807801522317304)

Marina Déda Peixoto Leite
Universidade Tiradentes
Aracaju

Alessandra Vitória de Menezes Nunes
Universidade Tiradentes
Aracaju

Zuleide Barros Luna Gomes
Universidade Tiradentes
Aracaju

João Victor Alves de Oliveira
Universidade Tiradentes
Aracaju

Ana Luiza Almeida Menezes
Universidade Tiradentes
Aracaju

Felipe Augusto Gonçalves Costa Joia
Universidade Tiradentes
Aracaju

Letícia Maria Cardoso Lima Rodrigues
Universidade Tiradentes
Aracaju

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** A úlcera genital é definida por uma perda da superfície cutânea da área anogenital, que atinge pelo menos a derme e está associada geralmente a sinais inflamatórios. Entre as doenças que cursam com úlcera genital, as infecções sexualmente transmissíveis (IST) representam a causa mais frequente. Entre essas, participam a herpes genital, cancro mole, sífilis, granuloma venéreo e donovanose, cujo grau de comprometimento pode variar desde impactos na qualidade de vida (como herpes recorrente) a sequelas permanentes (como sífilis terciária). Portanto, o artigo vigente apresenta o objetivo de explanar aspectos que facilitam o diagnóstico diferencial e resumir o manejo clínico das principais infecções sexualmente transmissíveis que cursam com úlceras genitais. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa com o objetivo explicado. Para isso, foram utilizados os bancos de dados

da Scielo, PubMed, Lilacs, UpToDate e Google Acadêmico na determinação de artigos. Para seleção, a análise foi qualitativa. Coube ao estudo atual incrementar artigos cuja discussão determinasse a clínica e o tratamento das herpes genital, cancro mole, sífilis, granuloma venéreo e donovanose. **RESULTADOS:** O cancro mole cursa com múltiplas úlceras dolorosas, de fundo sujo, com adenopatia que fistuliza para 1 orifício. A herpes genital apresenta vesículas e úlceras dolorosas e limpas, adenopatia dolorosa que não fistuliza e que pode acompanhar sintomas prodrômicos. A sífilis possui diversos espectros da doença, cuja primária se manifesta com úlcera única e indolor, que some. O linfogranuloma venéreo evolui com pápula/úlcera indolor, adenopatia dolorosa que fistuliza em “bico de regador”. Por fim, a donovanose expressa úlcera profunda, crônica, indolor, cuja biópsia da lesão apresenta caracteristicamente corpúsculos de Donovan. **CONCLUSÕES:** As ISTs compõem uma importante parcela das enfermidades de grande repercussão sanitária, tal qual as doenças crônicas não transmissíveis. Dentre o espectro clínico das infecções que a compõem, a úlcera genital é um sinal desafiador na primeira abordagem clínica, dispondo uma gama de possibilidades diagnósticas. Nesse interim, uma vez que o diagnóstico é eminentemente clínico, faz-se determinante conhecer aspectos que facilitam o seu diagnóstico diferencial, bem como indicar o manejo mais adequado.
PALAVRAS-CHAVE: Úlceras genitais. Infecções sexualmente transmissíveis. Diagnóstico diferencial. Tratamento.

GENITAL ULCERS FROM SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

ABSTRACT: **INTRODUCTION:** Genital ulcer is defined by a loss of the skin surface of the anogenital area, which affects at least the dermis and is usually associated with inflammatory signs. Among the diseases that occur with genital ulcers, sexually transmitted infections (STIs) represent the most frequent cause. These include genital herpes, chancroid, syphilis, granuloma venereum and donovanosis, whose degree of impairment can range from impacts on quality of life (such as recurrent herpes) to permanent sequelae (such as tertiary syphilis). Therefore, the current article aims to explain aspects that facilitate the differential diagnosis and summarize the clinical management of the main sexually transmitted infections that occur with genital ulcers. **METHODOLOGY:** This is a narrative review with the objective explained. For this, Scielo, PubMed, Lilacs, UpToDate and Google Scholar databases were used to determine articles. For selection, the analysis was qualitative. It was up to the current study to increase articles whose discussion determined the clinic and treatment of genital herpes, chancroid, syphilis, granuloma venereum and donovanosis. **RESULTS:** The soft chancre progresses with multiple painful ulcers, with a dirty base, with adenopathy that fistulizes to 1 orifice. Genital herpes presents with painful, clean vesicles and ulcers, painful adenopathy that does not fistulize and that may accompany prodromal symptoms. Syphilis has several spectra of the disease, the primary of which manifests as a single, painless ulcer that disappears. Lymphogranuloma venereum evolves with a painless papule/ulcer, painful adenopathy that fistulizes in a “watering can’s spout”. Finally, donovanosis expresses a deep, chronic, painless ulcer whose biopsy of the lesion characteristically shows Donovan bodies. **CONCLUSIONS:** STIs make up an important part of diseases with great health repercussions, such as chronic non-communicable diseases. Among the clinical spectrum of infections that compose it,

genital ulcer is a challenging sign in the first clinical approach, offering a range of diagnostic possibilities. In the meantime, since the diagnosis is eminently clinical, it is crucial to know aspects that facilitate its differential diagnosis, as well as to indicate the most appropriate management.
KEYWORDS: Genital ulcers. Sexually transmitted infections. Differential diagnosis. Treatment.

INTRODUÇÃO

A úlcera genital é definida por uma perda da superfície cutânea da área anogenital, que atinge pelo menos a derme e está associada geralmente a sinais inflamatórios. Entre as doenças que cursam com úlcera genital, as infecções sexualmente transmissíveis (IST) representam a causa mais frequente. Outras etiologias também são importantemente relevantes no diagnóstico diferencial, sobretudo nas populações pediátrica e geriátrica, mas representam casos menos comuns relacionados a esse sinal clínico.

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) são doenças causadas por vírus, bactérias, fungos e protozoários, disseminados pela prática sexual por meio das vias oral, anal, genital e vertical. Apesar da ciência de sua prevalência estar prejudicada devido às fragilidades do sistema de vigilância, são notórios seus impactos, em uma ótica socioeconômica, para a saúde sexual e reprodutiva (Pinto et al., 2018). É sabido, por exemplo, que aproximadamente 70% dos casos de úlceras genitais atendidos em clínicas especializadas são decorrentes de IST, particularmente em adolescentes e adultos jovens. O estabelecimento do agente etiológico em bases clínicas é difícil, devido ao polimorfismo nas apresentações, e a disponibilidade de testes diagnósticos acurados e com resultado rápido é de difícil acesso, além de variar conforme os diferentes agentes e os distintos cenários nos sistemas de saúde. Por essa razão, a Organização Mundial da Saúde (OMC) preconizou o tratamento sindrômico, adotado por vários países.

Os outros 30% se dividem em doenças infecciosas não transmissíveis sexualmente, inflamatórias e autoimunes, neoplásicas ou idiopáticas. Entre os possíveis diagnósticos diferenciais desses grupos, destacam-se a infecção por cândida, aftas vulvares, doença de Behçét, doença de Crohn, úlcera de Lischutz, reações a drogas, líquen e pênfigo, causas traumáticas, carcinoma basocelular, carcinoma escamoso, Paget extramamário, leucemia/ linfoma, entre outros.

Entre as ISTs, participam a herpes genital, cancro mole, sífilis, granuloma venéreo e donovanose, cujo grau de comprometimento pode variar desde impactos na qualidade de vida (como herpes recorrente) a sequelas permanentes (como sífilis terciária).

Portanto, o artigo vigente apresenta o objetivo de explanar aspectos que facilitam o diagnóstico diferencial e resumir o manejo clínico das principais infecções sexualmente transmissíveis que cursam com úlceras genitais.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa com o objetivo explicado. Para isso, foram utilizados os bancos de dados da Scielo, PubMed, Lilacs, UpToDate e Google Acadêmico na determinação de artigos. As palavras-chave foram definidas pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em "úlceras genitais", "infecções sexualmente transmissíveis", "diagnóstico diferencial" e "tratamento".

Para seleção, a análise foi qualitativa. Coube ao estudo atual incrementar artigos cuja discussão determinasse a clínica e o tratamento das herpes genital, cancro mole, sífilis, granuloma venéreo e donovanose. Foram excluídos, portanto, materiais cuja abordagem não contribuiu com o detalhamento da pesquisa. Não houve critérios de exclusão baseados em data ou local de publicação, assim como em idioma ou país de origem.

RESULTADOS

Abordagem inicial

A anamnese e o exame clínico devem conter informações de início, sintomas associados, lesões orais, uso de medicamentos, vida sexual, tipo de lesão (única ou múltipla), sinais de infecção bacteriana associada, avaliação de linfonodos e de cavidade oral. Os exames complementares raramente são necessários, mas diante de suspeitas ou refratariedade ao tratamento, pode-se utilizar raspado da lesão para bacterioscopia, cultura para pesquisa de fungos e bactérias; PCR para vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus e herpes; sorologia para sífilis, HIV, hepatite B e C, IgM e IgG para Epstein-Barr, citomegalovírus (esse inclusive em amostra urinária) e, nos casos inconclusivos, punch para histopatologia ou PCR. Casos permanentemente recidivantes devem ater preocupação especial para doenças sistêmicas, como neoplásicas ou reumatológicas.

1. **Cancro mole**

O agente etiológico é *Haemophilus ducreyi*, um microrganismo de coloração de Gram negativa. As úlceras são frequentemente múltiplas, dolorosas, com exsudado purulento e hemorrágico na base, associadas a eritema e adenomegalias inguinais uni ou bilaterais, que são dolorosas e podem ter flutuação, com drenagem espontânea de conteúdo purulento (Figura 1). O período de incubação é de 2 a 10 dias após o ato sexual.

O seu diagnóstico definitivo é por isolamento em cultura a partir da úlcera ou do aspirado ganglionar. É necessário avisar ao laboratório da suspeita clínica, uma vez que este microrganismo é necessita ser semeado em meio de cultura apropriado imediatamente após a colheita. Ao contrário da lesão primária da sífilis, não existe endurecimento da superfície cutânea onde a úlcera está implantada, além de manifestar bastante dor.

Na ausência de cultura, o diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos, na negatividade da pesquisa de *Treponema pallidum* e *Herpes simplex* no exsudado da lesão e na sorologia

negativa para sífilis ao uma semana após o início das lesões.

A resistência às penicilinas e tetraciclinas é frequente, pelo que estes antibióticos não devem ser utilizados. A terapêutica recomendada é, sobretudo, Azitromicina 1 grama, via oral, em dose única. Toda parceria sexual nos últimos 10 dias precedentes ao aparecimento dos sintomas deve ser convocada e igualmente tratada e toda IST deve ter a consulta concluída em estímulo à prática sexual protegida, testagem para outras ISTs e reavaliação do paciente.

Figura 1. Múltiplas úlceras genitais, de fundo sujo, com adenopatia que fistuliza para 1 orifício.

Fonte: Tara Badu, BMJ Best Practice, 2022.

2. **Herpes genital**

Representa o agente mais comumente encontrado em úlceras genitais. Existem dois tipos de vírus causadores do herpes genital. Os HSV tipos 1 e 2 pertencem à família Herpesviridae. Embora os HSV-1 e HSV-2 possam provocar lesões em qualquer parte do corpo, há predomínio do tipo 2 nas lesões genitais e do tipo 1 nas lesões periorais. As manifestações da infecção pelo HSV podem ser divididas em primeira infecção (primoinfecção) herpética e surtos recorrentes. O período de incubação pode ir até três semanas para a primo-infecção herpética.

A clínica é variável, sendo os casos atípicos muitas vezes difíceis de distinguir de outras patologias. As manifestações mais frequentes consistem em pápulas anogenitais, geralmente bilaterais, que evoluem para vesículas e úlceras dolorosas, de pequenas dimensões (Figura 2). Estas podem ser acompanhadas de cervicites ou uretrites dolorosas, dor e tumefacção inguinal, disúria, febre e mal-estar geral. O envolvimento do sistema nervoso pode levar a parestesias, retenção urinária, encefalite ou meningite.

O diagnóstico baseia-se essencialmente na apresentação clínica das lesões. O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por cultura celular, PCR ou sorologia.

Por se tratar de uma doença autolimitada, não existe tratamento específico. Os antivirais, entretanto, permitem controlar os sintomas e sinais da doença, reduzindo o

tempo de crise e a possibilidade de complicações. Na primo-infecção, indica-se o uso de Aciclovir 400 mg 3x/dia por 7 a 10 dias. Em casos recorrentes, Aciclovir 400 mg 3x/dia por 5 dias. A utilização de antivirais tópicos é desaconselhada pela sua baixa eficácia, sendo que o seu efeito sobre a transmissão do vírus não está estabelecido.

Vale ressaltar que infecção herpética genital ativa no momento do parto contraindica a realização desse por via vaginal (ou seja, indica cesariana). Em primo-infecção ou recidivas frequentes na gestação, também está indicada a terapia supressiva a partir de 36 semanas com Aciclovir 400 mg VO 3x/dia.

Figura 2. Vesículas genitais limpas.

Fonte: Derival Afonso, urologista, 2012.

3. **Sífilis**

O segundo agente mais comum nas úlceras genitais é o *Treponema pallidum*, causador da sífilis. Trata-se de uma doença potencialmente crônica transmitida pelo contato sexual, seja genital, anal ou oral, ou, ainda, por transmissão vertical. Ela alterna períodos de latência e manifestações clínicas, frequentemente expressa por lesões cutaneomucosas, e pode acometer qualquer órgão com manifestações transitórias ou definitivas, a depender do órgão acometido.

O mais típico da sífilis primária é a manifestação de uma úlcera única e indolor (figura 3). O padrão-ouro para diagnóstico é o exame em campo escuro, porém ele não é muito disponível. Cabe, portanto, associar testes treponêmicos (teste rápido ou FTA-Abs) e não treponêmicos (VDRL, RPR) para determinação diagnóstica e controle de cura.

A penicilina benzatina é o quase insubstituível tratamento de eleição. Na sífilis primária, secundária ou latente recente (< 1 ano), indica-se 1 dose de 2,4 milhões UI, IM (1,2 milhões em cada glúteo). Em caso de alergia à penicilina em gestante, deve ser

realizada dessensibilização intra-hospitalar, pois somente a penicilina é considerada eficaz para combater a transmissão vertical.

Figura 3. Úlcera peniana única.

Fonte: GAPPA – Grupo de Apoio ao Portador e Prevenção à AIDS.

4. **Linfogranuloma venéreo**

É causado pela *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3, que são altamente invasivos. A transmissão é também atribuída a pessoas assintomáticas. É doença endêmica entre homens que fazem sexo com homens (HSH) na Europa, predominantemente infecções anogenitais e retais. Surtos de linfogranuloma venéreo em países de alta renda, também entre HSH (principalmente pela variante L2b), foram associados à exposição anal receptiva sem proteção e à infecção com HIV. O período de incubação varia entre 3 a 30 dias.

A primeira lesão clínica é uma pápula ou pústula anogenital, que evolui para uma úlcera de pequenas dimensões, que pode passar despercebida ao doente, cicatrizando espontaneamente. Neste estádio pode existir corrimento mucopurulento uretral ou cervical (figura 4). Entre 2 a 6 semanas após a lesão primária surgem adenomegalias femurais ou inguinais, geralmente unilaterais, dolorosas, com flutuação e que podem ter rotura espontânea, com ou sem formação de fístulas. Duas adenomegalias separadas pelo ligamento inguinal são características desta doença, correspondendo ao sinal do sulco, que também pode ocorrer no cancro mole. Este estádio pode estar associado a febre, artralgias e mal-estar geral. O linfogranuloma venéreo (LGV) pode também manifestar-se como proctite ou envolvimento da região anal, resultando em fistulas e estenoses.

O diagnóstico é baseado nos sintomas e sinais clínicos, associados a títulos de anticorpos elevados. O diagnóstico laboratorial, à semelhança das outras infecções por *Chlamydia trachomatis*, pode-se realizar por cultura celular, imunoflorescência ou técnica de biologia molecular a partir do exsudado da úlcera ou endouretral. A cultura tem, no

entanto, uma sensibilidade inferior a 50%.

Um mnemônico que corrobora com o diagnóstico e tratamento da doença é o CLAMÍDIA, que representa cervicite, linfogranuloma, adenite, múltiplas fistulizações, imunofluorescência, doxiciclina e azitromicina.

Para tratamento, indica-se Doxiciclina 100 mg VO 12/12h por 21 dias. As fístulas e estenoses têm indicação cirúrgica. Devem ser examinados e tratados os parceiros com os quais houve contato sexual nos 30 dias que antecederam o aparecimento dos sintomas.

Figura 4. Adenopatia com coleção purulenta com possibilidade de fistulização.

Fonte: Keilla Freitas, infectologista, 2019.

5. **Donovanose**

Infecção causada pela *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis*. O período de incubação é de 1 a 12 semanas.

A lesão inicial pode ter aspectos variados. Pode iniciar-se com uma úlcera de borda plana que evolui para uma úlcera hipertrófica ou vegetante, com fundo granuloso, sendo única ou múltipla, bem delimitada, que evolui lenta e progressivamente (figura 5, 6 e 7). Tem aspecto vermelho vivo e fácil sangramento à manipulação. Há predileção pelas dobras cutâneas ou mucosas, com frequente "configuração em espelho". Não ocorre adenite, mas podem surgir pseudobubões na região inguinal (nódulos granulomatosos subcutâneos).

A cronicidade da doença é o principal fator diferencial, sobretudo na elefantíase inguinal. O tratamento preconizado é Azitromicina 1g VO 1x/semana por 3 semanas, Doxicilina 100 mg VO 12/12h por 21 dias ou Eritromicina 500 mg durante 21 dias (primeira escolha para grávidas e mulheres em aleitamento). Em casos de doença mais extensa, associa-se a estreptomicina à eritromicina, na posologia de 1g IM durante 10 dias. Devem ser tratados os parceiros com os quais houve contato sexual nos 60 dias que antecederam o aparecimento dos sintomas.

Figura 5. Lesão nódulo-ulcerada em sulco bálano-prepucial.

Figura 6. Lesão ulcerada com fundo granuloso e sangramento localizado no sulco bálano-prepucial.

Fonte: Walter Beda Junior, Anais Brasileiros de Dermatologia, 2020.

Figura 7. Lesão ulcerocicatricial no pênis e lesões ulcerovegetantes.

Fonte: Professor Sinésio Talhari e Professora Adele Benzaquem.

CONCLUSÕES

As ISTs compõem uma importante parcela das enfermidades de grande repercussão sanitária, tal qual as doenças crônicas não transmissíveis. Dentre o espectro clínico das infecções que a compõem, a úlcera genital é um sinal desafiador na primeira abordagem clínica, dispondo uma gama de possibilidades diagnósticas.

Clínica diferencial	
Cancro mole	Múltiplas úlceras dolorosas, de fundo sujo, com adenopatia que fistuliza para 1 orifício.
Herpes genital	Vesículas e úlceras dolorosas e limpas, adenopatia dolorosa que não fistuliza. Pode acompanhar sintomas prodrômicos.
Sífilis	Úlcera única, indolor que some.
Linfogranuloma venéreo	Pápula/úlcera indolor, adenopatia dolorosa que fistuliza em “bico de regador”.
Donovanose	Úlcera profunda, crônica, indolor; biópsia com corpúsculos de Donovan.
Quantidade de lesões	
Única	Sífilis, linfogranuloma venéreo
Múltiplas	Herpes, cancro mole, donovanose
Manifestação de dor	
Dolorosas	Herpes, cancro mole
Indolor	Sífilis, linfogranuloma venéreo, donovanose
Adenopatia com fistulização	
Presente	Cancro mole (orifício único), linfogranuloma (múltiplos orifícios)
Ausente	Sífilis, donovanose, herpes

Tabela 1. Aspectos clínicos diferenciais das ISTs que cursam com úlcera genital.

Uma vez que 70% dessas lesões são reflexos de uma IST e, nesse interim, o diagnóstico é eminentemente clínico, faz-se determinante conhecer aspectos que facilitam o seu diagnóstico diferencial (tabela 1), bem como indicar o manejo mais adequado (tabela 2).

Cancro mole	Azitromicina 1g VO dose única
Herpes genital	Primo-infecção: Aciclovir 400 mg 3x/dia por 7 a 10 dias Recorrência: Aciclovir 400 mg 3x/dia por 5 dias
Sífilis	Penicilina Benzatina 1 dose de 2,4 milhões UI, IM
Linfogranuloma venéreo	Doxiciclina 100 mg VO 12/12h por 21 dias
Donovanose	Azitromicina 1g VO 1x/semana por 3 semanas ou Doxicilina 100 mg VO 12/12h por 21 dias

Tabela 2. Manejo clínico preconizado das ISTs que cursam com úlcera genital.

Vale ressaltar a importância de captar o paciente para acompanhamento ambulatorial, de orientá-lo sobre o risco de relações sexuais desprotegidas e de convocar as parcerias sexuais que se expuseram durante qualquer momento do período de incubação da doença. Um dos principais motivos de manter o paciente em reavaliação é a desconexão entre ausência de lesões e ausência de doença, uma vez que as ISTs podem ter repercussões clínicas silenciosas.

REFERÊNCIAS

CAMPANER, Adriana Bittencourt; PARELLADA, Cíntia Irene. Úlceras genitais: roteiro diagnóstico e terapêutico. **Rev Bras Patol Trato Genit Infer**, v. 2, n. 3, p. 122-128, 2012.

CAMPOS, Renato Teixeira de; RIBEIRO, Ana Eliza Teixeira; CAMPOS, Luis Carlos Elejalde de. Úlceras genitais. **Acta méd.(Porto Alegre)**, p. [8]-[8], 2012.

DA COSTA, JOÃO BORGES et al. Úlceras genitais causadas por infecções sexualmente transmissíveis. **Acta Méd Port**, v. 19, p. 335-342, 2006.

DOMINGUES, Carmen Silvia Bruniera et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: vigilância epidemiológica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

FERNANDES, Herbert José et al. ÚLCERAS GENITAIS RECORRENTES EM PACIENTE PREVIAMENTE HÍGIDA: RELATO DE CASO. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 101823, 2022.

FREITAS, Francisca Lidiane Sampaio et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis adquirida. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

GALVÃO, Taís Freire; COSTA, Carlos Henrique Nery; GARCIA, Leila Posenato. Atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

GASPAR, Pâmela Cristina et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: testes diagnósticos para sífilis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020630, 2021.

LUPPI, Carla Gianna et al. Diagnóstico precoce e os fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, p. 467-477, 2011.

MIRANDA, Shirlei Duarte et al. Úlceras genitais na mulher. **Rev. ginecol. obstet**, p. 46-53, 1998.

PASSOS, Mauro Romero Leal. Cancro mole. **DST-Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 1, n. 3, p. 76, 1989.

RAMOS, Mauro Cunha et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam úlcera genital. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

SANTOS JUNIOR, Manuel Fernando Queiroz dos. **Aspectos do cancro mole no município de São Paulo**. 1992. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CAPÍTULO 6

BIOÉTICA E CUIDADOS PALIATIVOS, REFLETINDO SOBRE OS LIMITES DA INTERVENÇÃO MÉDICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 01/08/2022

Ana Isabel Almeida Sampaio
Centro Universitário INTA
Sobral - Ceará
http://lattes.cnpq.br/2384156696200637

Peter Richard Hall
Centro Universitário INTA
Sobral - Ceará

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** O avanço das tecnologias em saúde possibilitou uma maior longevidade da população e com isso houve um aumento progressivo das doenças crônico-degenerativas. Nesse contexto, o cuidado paliativo surge como uma abordagem direcionada ao indivíduo portador de uma enfermidade de caráter crônico, progressivo e irreversível, cuja resposta ao tratamento curativo mostrou-se, eventualmente, ineficaz ou infrutífero. Desse modo se faz necessário uma investigação acerca da prática dos cuidados paliativos de acordo com os princípios éticos que envolvem tal abordagem tamanha sua importância na área da saúde, assumindo o cuidar específico para os pacientes fora de possibilidades terapêuticas de cura. **OBJETIVO**: Este artigo objetiva conhecer e compreender o impacto das estratégias terapêuticas implementadas no contexto do cuidado paliativo **MÉTODOS:**Trata-se de um estudo de revisão sistemática, de natureza qualitativa com abordagem retrospectiva, de caráter qualitativo e descritivo. A pesquisa literária será realizada na base de dados PubMed, Lilacs, Medline, Scopus, Scielo e Cochrane, serão incluídos todos os estudos que tratam da bioética nos cuidados paliativos. **RESULTADOS:** Usando os algoritmos de pesquisa 406 artigos foram identificados. Após a análise de títulos e abstratos 112 foram considerados potencialmente elegíveis e submetidos a uma análise do texto completo no qual 55 preencheram os critérios de elegibilidade. **CONCLUSÕES:** O profissional de saúde deve realizar cuidados paliativos preservando a dignidade humana para cada indivíduo de agir livremente e se autodeterminar, utilizando-se preceitos bioéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Bioética; Cuidados Paliativos; Ética; Iatrogenia;

BIOETHICS AND PALLIATIVE CARE, REFLECTING ON THE LIMITS OF MEDICAL INTERVENTION: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: **INTRODUCTION:**The advancement of health technologies has enabled a greater longevity of the population and with this there has been a progressive increase in chronic-degenerative diseases. In this context, palliative care emerges as an approach directed at the individual with a chronic, progressive and irreversible disease, whose response to curative treatment proved to be eventually ineffective or fruitless. Thus, an investigation about the practice of palliative care is necessary, according to the ethical principles that involve such an approach, its importance in the area of health, assuming specific care for patients out of therapeutic possibilities of cure. **OBJECTIVE:** This article aims to know and understand the impact of

therapeutic strategies implemented in the context of palliative care. **METHODS:** This is a systematic review study, of a qualitative nature with a retrospective approach, of a qualitative and descriptive character. Literary research will be carried ou in the database PubMed, Lilacs, Medline, Scopus, Scielo and Cochrane, all studies dealing with bioethics in palliative care will be included. RESULTS: Using the search algorithms 406 articles were identified. After analyzing titles and abstracts, 112 were considered potentially eligible and submitted to an analysis of the full text in which 55 met the eligibility criteria. **CONCLUSIONS:** The health professional must perform palliative care preserving the human dignity for each individual to act freely and self-determine, using bioethical precepts. qualitative and descriptive. Literary research will be carried out in the database PubMed, Lilacs, Medline, Scopus, Scielo and Cochrane, all studies dealing with bioethics in palliative care will be included.
KEYWORDS: Bioethics; Palliative care; Ethic; Iatrogeny;

1 I INTRODUÇÃO

O avanço das tecnologias em saúde possibilitou uma maior longevidade da população e com isso houve um aumento progressivo das doenças crônico-degenerativas.[1-2] Essas condições, frequentemente, comprometem a qualidade de vida uma vez que acarreta um sofrimento de natureza física, psíquica e espiritual, prejudicando invariavelmente, o convívio social dessas pessoas.[1]

Nesse contexto, o cuidado paliativo surge como uma abordagem direcionada ao indivíduo portador de uma enfermidade de caráter crônico, progressivo e irreversível, cuja resposta ao tratamento curativo mostrou-se, eventualmente, ineficaz ou infrutífero.[2-4] Através desses cuidados, pretende-se a promoção da qualidade de vida, atuando no controle dos sintomas físicos, emocional e espiritual.[5-7]

Todavia, o uso dos recursos tecnológicos, nessas circunstâncias, apresentam-se, rotineiramente, insuficientes, desnecessários ou fúteis, ignorando muitas vezes o sofrimento do doente e sua capacidade de escolha.[8-11] Nessa perspectiva, a assistência em saúde deve se fundamentar no respeito aos princípios bioéticos, possibilitando a construção de um indivíduo autônomo, protegido do uso de terapias iatrogênicas, especialmente, quando estas se apresentam ineficazes na mudança do curso da doença ou que acarrete um prejuízo da qualidade de vida.[12-14]

Esse discurso não impõe um posicionamento contrário a medicina tecnológica, ao invés disso, permite que se reflita sobre a conduta da equipe multiprofissional ao utilizar desses meios para lidar com o doente crônico.[15,16,17] Dessa forma, faz-se necessária uma investigação acerca da prática dos cuidados paliativos de acordo com os princípios éticos que envolvem tal abordagem, tamanha sua importância na área da saúde, assumindo o cuidar específico para os pacientes fora de possibilidades terapêuticas de cura.

Diante da escassez de artigos que contemplem a análise da bioética no contexto dos cuidados paliativos surgiu o seguinte questionamento: A assistência de saúde no âmbito

do cuidado paliativo se desenvolve consoante aos princípios bioéticos? Nessa perspectiva, objetivamos compreender o impacto dessa assistência, ao passo que refletiremos acerca das terapias adotadas nesse período em busca de obtermos um maior conhecimento e melhoria da qualidade dos cuidados em saúde.

2 I OBJETIVO GERAL

Avaliar o uso dos preceitos bioéticos no contexto dos cuidados paliativos.

3 I MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, de natureza qualitativa com abordagem retrospectiva, descritiva, cuja intenção será identificar estudos que apresentem sobre os aspectos bioéticos no contexto dos cuidados paliativos. Essa revisão será conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA.

3.2 Base de dados e estratégia de busca

A pesquisa literária será realizada na base de dados PubMed, Lilacs, Medline, Scopus, Scielo e Cochrane, utilizando os seguintes algorítmicos de pesquisa "Bioethics'' AND "Palliative care". Os seguintes filtros serão usados: "espécie humana" e "data de publicação de 20 anos". Não aplicaremos nenhuma restrição de linguagem.

3.3 Critérios de seleção

Nós incluiremos todos os estudos que tratam da bioética nos cuidados paliativos. Artigos que não tratam diretamente sobre o tema do estudo e outras revisões serão excluídas.

3.4 Coleta e análise de dados

Os artigos serão revisados independentemente e de acordo com os critérios de elegibilidade. Os dados serão extraídos e sintetizados por 3 pesquisadores, para a organização dessas informações será utilizada uma tabela que servirá de guia para a coleta dos dados, a qual terá os seguintes itens de interesse: Características gerais do estudo, resultados, conclusão, nível de conhecimento prévio sobre os cuidados paliativos e bioética dos profissionais envolvidos, aplicação da bioética na abordagem do cuidado paliativo.

4 I RESULTADOS

Utilizando os algoritmos de busca nas plataformas de pesquisa citadas, foram identificados 406 artigos. Após a análise dos títulos e resumos, 112 artigos foram considerados potencialmente elegíveis, os quais posteriormente foram submetidos à

análise do texto completo, sendo que destes 55 atenderam definitivamente aos critérios de elegibilidade e foram selecionados para compor a pesquisa.

A partir da revisão dos 55 artigos incluídos para análise, verifica-se uma preponderância do principialismo (princípios éticos de autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça), comunicação da equipe médica e abordagens terapêuticas específicas nas discussões dos estudos.

Aproximadamente 55% dos artigos foram realizados com pacientes vinculados aos serviços de oncologia. O outro cenário de impacto selecionados para o desenvolvimento das pesquisa foram desenvolvidos as Unidades de Terapia Intensiva, correspondendo a cerca de 35% do total de artigos selecionados, destes apenas 8% foram desenvolvidos nas Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal. De forma menos expressiva foram desenvolvidos trabalhos por equipes Multiprofissionais de Atenção Domiciliar, Centros de Atenção Primária e Secundária os quais, juntos, corresponderam a cerca de 10% dos trabalhos selecionados.

Nesse contexto, foi evidenciado uma tendência para o resgate dos princípios bioéticos no cuidado paliativo, sendo observada a importância do uso das diferentes ferramentas de comunicação, preparação da ambiência, espiritualidade e experiência do profissional para o manejo e tratamento de sintomas como estratégia indissociável para promoção da qualidade de vida desses pacientes.

5 | CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

5.1 Comunicação

Os estudos destacam a comunicação e a empatia como uma estratégia bioética básica para conduzir a assistência ao paciente em cuidado de fim de vida. Uma das estratégias mais usadas pelos profissionais e citada pelos autores é o método SPIKES de comunicação. O termo SPIKES é uma mnemônica que engloba as iniciais dos principais pontos que devem ser observados e cumpridos pela equipe de cuidados paliativos para a realização de uma boa comunicação, a letra S representa *“Setting up the interview”* (Preparando a entrevista), a letra P, *“perception”* (avaliando a percepção do paciente), a letra I, *“invitation”* (convidando o paciente a receber a informação), a letra K, *“knowledge”* (Repassando a informação ao paciente), a letra E, *“emotions”* (Abordando a reações emocionais do paciente) e, por fim, a letra S, *“strategy and summary”* (onde se discute os planos terapêuticos com o paciente e sua família).

Acredita-se que a dimensão do sofrimento do paciente em fase terminal traz uma necessidade para o exercício de uma assistência científica e humanizada capaz de permitir aos serviços e profissionais de saúde uma resposta eficiente, pois no paliativismo, entre as ferramentas mais importantes de trabalho indicadas estão: a palavra e a escuta. Além disso, constatou-se que o estabelecimento de uma relação positiva com os pacientes e

seus familiares facilita a adesão a novas abordagens que visam fornecer um maior conforto ao paciente, inclusive, uma das preocupações éticas revela que a falta de tempo para a discussão dos cuidados com a família e o paciente interfere sobremaneira à adesão desses e a confiança dos serviços prestados.

5.2 Ambiência

Os autores ANDRADE e ANDERSON identificaram o ambiente como um recurso de bem-estar e de saúde mental para os pacientes em fim de vida, citando desde as cores consideradas frias, ausência de janelas, excesso de luz artificial, até a ausência de objetos decorativos como fatores que afastam o paciente de um ambiente minimamente confortável.

5.3 Experiência Profissional

MONTAGNINI et al, avaliaram 1197 questionários respondido por prestadores de cuidados, os quais revelaram uma maior habilidade dos profissionais de saúde em fornecer um suporte emocional para pacientes/família, ao passo que apresentavam uma menor habilidade para instituir as medidas terapêuticas e a continuidade do cuidado.

No entanto, quanto ao quesito colocar um paciente em cuidados paliativos e fazer uso de serviços para apoiar os moribundos e a família e tratamento de sintomas crônicos, a confiança dos profissionais reduzia para baixa ou média.

Outro estudo realizado com 18 profissionais de uma equipe multiprofissional em um hospital de cuidados paliativos (SILVEIRA et al., 2014) evidenciou os desafios enfrentados: lidar com a angústia do paciente e família , prezar pela ética e cuidado humanizado, tornado a equipe mais sensível às necessidades do paciente e facilitando a integralidade do cuidado e os fatores que promovem um maior bem-estar da equipe ao prestar os cuidados paliativos , que se dá quando a equipe recebe resposta positiva do paciente e família , esse bom relacionamento entre paciente e a equipe , melhora em muito a qualidade do cuidado paliativo.

5.4 Espiritualidade

Foi observado que em 80% dos artigos avaliados afirmam a importância da abordagem da espiritualidade e da anamnese espiritual nos pacientes em cuidados paliativos, tendo em vista a relação do homem com a morte, muitos não se sentem confortáveis nessa situação e foi observado que o acompanhamento espiritual, naqueles que se consideram crentes, se torna uma ferramenta importante para ofertar maior aceitação e conforto para esses pacientes e seus familiares. Porém, Coelho e Yankaskas citaram em seu artigo que menos de 50% dos médicos acreditam que devam abordar essa questão e apenas a minoria dos pacientes relatou que suas necessidades espirituais foram avaliadas.

Evangelista e Lopes afirmaram que as barreiras encontradas para a abordagem com o tema são: dificuldade na definição do termo “espiritualidade”, falta de tempo, falta de privacidade, custos financeiros, fatores pessoais, culturais e institucionais e a necessidade

de desenvolvimento profissional e treinamento nesta área. Esses autores ainda citam 9 instrumentos que podem ser utilizados para avaliar as dimensões espirituais no campo dos cuidados paliativos, sendo esses: Índice de Qualidade de Vida Missoula-VITAS (MVQoLI), o Questionário de Qualidade de Vida McGill (MQOL), a Escala de Resultados de Cuidados Paliativos (POS), a Escala de Desesperança de Beck (BHS), o Questionário de Solidão Existencial (ELQ), a Escala de Significado Existencial (EMS), a FACIT-Sp, o Ironson -Woods Spirituality / Religiousness Index Short Form (IW SR Index), a Medida de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde, Crenças Espirituais Religiosas e Pessoais (WHOQOL SRPB) e o Instrumento de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde-HIV (WHOQOL-HIV).

Apesar das barreiras encontradas, os estudos avaliados reafirmam a importância de realizar a anamnese espiritual e fornecer esse suporte ao paciente e seus familiares, tornando seu fim de vida o mais digno possível.

5.5 Abordagem e Tratamento de sintomas

Schofield cita em seu artigo a importância do Diagrama de Avaliação Multiprofissional (DAM) como instrumento essencial na rotina de cuidados paliativos, onde é possível avaliar o paciente em 4 facetas de sua vida em 3 etapas diferentes, podendo identificar os sintomas e problemas e elaborar estratégias para resolvê-los.

5.5.1 Dor

Os pacientes oncológicos, certamente representam a maioria dos casos presentes nos estudos e, analisando o curso natural da doença, a dor costuma ser a queixa principal nesses pacientes em cuidados paliativos.

O uso de opióides fortes e fracos, analgésicos e os medicamentos adjuvantes como neurolépticos (haloperidol), benzodiazepínicos, antidepresivos (imipramina, amitriptilina, fluoxetina), anticonvulsivantes (carbamazepina), corticóides (prednisona) e laxantes (sal de magnésio, chá de senne, leite de magnésio) demonstraram ser aliados ao aumento do conforto na fase final de vida desses pacientes.

5.5.2 Desnutrição

Os autores Benarroz e Pinho-Reis demonstraram a desnutrição como uma das principais causas de morbidade no paciente em fim de vida, além disso 65% dos artigos avaliados citaram a desnutrição como fator que diminui a expectativa de vida destes pacientes, sendo, segundo os autores, um dos sintomas que deve ser abordado com atenção e vigilância.

5.5.3 Constipação

Pinho-Reis ainda cita em seu artigo que a constipação é uma queixa constante desses pacientes, relacionando este sintoma ao uso de opióides no tratamento das queixas álgicas, cujo principal efeito colateral é a diminuição da atividade intestinal. 7 artigos apontaram a introdução de fibras (5 a 10g de fibras por dia) o isomalto-oligossacarídeo e a suplementação de L-arginina se mostraram como estratégias eficazes na manutenção do trânsito intestinal em pacientes graves. Outros 3 artigos mostraram a eficácia do uso de refeições mais fracionadas, porém com calorias, fibras e líquidos suficientes para manter o bom funcionamento do organismo do paciente.

6 I DISCUSSÃO

6.1 Comunicação

De acordo com Fonseca, atuar no campo dos cuidados exige não apenas um extenso entendimento médico-científico, mas também confrontar a morte e o processo de morrer, necessitando que a equipe médica desenvolva, também, habilidades humanas e emocionais, comumente pouco trabalhadas nos cursos de graduação da saúde.

A comunicação torna-se então um item essencial nessa temática. Considerada um dos pilares dos cuidados paliativos, deve ser entendida como uma técnica a ser desenvolvida e aprimorada ao longo da experiência do profissional junto aos pacientes e seus familiares. Para Menezes, um dos princípios que regem o modelo dos cuidados paliativos é o da comunicação aberta, fato que faz com que a comunicação se caracterize como um dos importantes pilares desta filosofia. Porém, a comunicação nesse contexto normalmente é permeada por notícias ruins, sendo de complexo o gerenciamento para a equipe médica e para a família do paciente. Nesse contexto surgiram estratégias para auxiliar a equipe médica a melhorar sua comunicação para com o paciente e seus familiares. O primeiro dele é o método SPIKES de comunicação, que envolve 6 passos essenciais para conduzir bem uma conversa com os familiares. Primeiramente, planeja-se a entrevista, pergunta se todos interessados estão presentes, deve-se evitar celulares ou demais incômodos, para que a informação seja repassada sem percalços. Na segunda etapa desse método, faz uma avaliação do cenário e dos conhecimentos dos receptores sobre a doença e os entraves envolvidos em seu processo patológico. O próximo passo, deve-se averiguar o desejo do paciente e dos familiares de receberem a informação a ser dada, independente do cunho negativo que ela tenha. O quarto passo inclui fornecer a informação ou notícia aos receptores, da forma mais clara e acessível possível, evitando termos técnicos e que não sejam do conhecimento de todos. O penúltimo passo requer o manejo das reações emocionais que possam vir a tona, tanto por parte do paciente como de seus familiares. Por fim, o método finaliza com o debate sobre as estratégias e decisões a serem tomadas

a partir daquele momento.

Nesse último passo se aplica a estratégia mencionada por Marcos Montagnini em seu estudo, o qual afirma que a presença da equipe multiprofissional e o fato dela debater sobre as condutas a serem tomadas juntamente com a família demonstrou ser um método eficaz, que aumenta a confiança da família na equipe. Estreitar os vínculos entre hospital e a casa do paciente demonstrou aumentar o conforto e a aceitação da família em relação a condição clínica de seus entes queridos.

6.2 Ambiência

A maioria dos estudos selecionados prezam pelo conforto físico do paciente em cuidados paliativos, porém Coelho e Parola afirmam que o ambiente influencia na saúde mental de pacientes em fim de vida, citando desde as cores consideradas frias (azul, branco, verde), ausência de janelas, excesso de luz artificial, até a ausência de objetos decorativos como fatores que afastam o paciente de um ambiente minimamente confortável. O impasse identificado é que a maioria dos pacientes ficam restritos aos leitos de Unidade de Terapia Intensiva, onde essa liberdade para reordenar o ambiente se torna limitada.

Este estudo cita ainda que, no caso de internação em Hospices (Instituições específicas para pacientes em cuidados paliativos), quando há uma maior liberdade para decorar o quarto com objetos do lar, onde a luz natural pode entrar e os entes têm mais liberdade para circular no ambiente, os pacientes em fim de vida e seus familiares se sentem maior conforto, apesar da quantidade de devices ou restrições que o paciente possa apresentar.

6.3 Preparação da equipe

O cuidado paliativo é uma ferramenta nova que traz a tona muitas questões éticas pois foca em cuidados que não são mais curativos, mas que planejam agir na manutenção da qualidade de vida de pacientes abordando sua questão espiritual, familiar e social. Isso significa que muitas equipes de saúde apresentam dificuldade de conduzi-los já que não sabem muito bem do que se trata e como realizá-los corretamente .

Nesse contexto, evoca-se como há necessidade de preparação dos profissionais quanto à realização de cuidados de caráter paliativo, mesmo que esses não se especializam nesse tipo de serviço, como é defendido em outras revisões sistemáticas. Essa medida se torna a estratégia mais importante para mitigar as diferenças entre os profissionais da mesma equipe, promovendo efeitos como melhoria desse cuidado prestado e diminuição do sofrimento e conflitos existentes entre os promotores de saúde.

Os estudos colhidos ajudaram no entendimento das barreiras para a correta corporificação dos cuidados paliativos no cenário das atuais assistenciais à saúde, percebendo-se que há poucos pesquisas quanto a experiência profissional dentro da ética e cuidados paliativos, tornando-se uma importante limitação para uma melhor compreensão do assunto .

6.4 Espiritualidade

No contexto paliativo devemos considerar o indivíduo como um ser holístico para que possamos atender a todas as suas necessidades e a espiritualidade se torna uma das mais urgentes para pacientes com doenças potencialmente fatais diante da proximidade da morte e do medo do desconhecido.

Diversas pesquisas frequentemente apontaram que as crenças espirituais influenciam fortemente no processo de enfrentamento de doenças portanto torna-se cada vez mais necessário que os profissionais de saúde conheçam as demandas de cuidados espirituais dos pacientes terminais.

Para auxiliar a equipe médica a melhor abordar esse tema, Evangelista e Lopes citam 9 instrumentos de fácil acesso e compreensão que podem ser usados nesse contexto, tanto para avaliar a condição espiritual, quanto seu bem-estar emocional, são eles: Índice de Qualidade de Vida Missoula-VITAS (MVQoLI), o Questionário de Qualidade de Vida McGill (MQOL), a Escala de Resultados de Cuidados Paliativos (POS), a Escala de Desesperança de Beck (BHS), o Questionário de Solidão Existencial (ELQ), a Escala de Significado Existencial (EMS), a FACIT-Sp, o Ironson -Woods Spirituality / Religiousness Index Short Form (IW SR Index), a Medida de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde, Crenças Espirituais Religiosas e Pessoais (WHOQOL SRPB) e o Instrumento de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde-HIV (WHOQOL-HIV).

Dessa forma, os estudos concluíram que há necessidade de uma anamnese espiritual detalhada, que pode ser auxiliada através dos instrumentos supracitados, que possibilitam melhor identificar as principais queixas espirituais e a partir daí oferecer suporte às crenças do indivíduo e proporcionar um ambiente que possibilite rituais religiosos que sejam importantes para a pessoa. Se faz ainda necessário que haja uma conexão com a comunidade religiosa dessas pessoas sendo necessário o desenvolvimento de uma postura acolhedora.

6.5 Abordagem e Tratamento de sintomas

Nos pacientes em fim de vida, os Cuidados Paliativos atuam com frequência no que se refere à qualidade no final da vida do paciente, sendo realizados o controle da dor, da dispneia, e da baixa ingesta alimentar. A avaliação desses sintomas é realizada de forma sistemática na admissão, evoluções diárias, consultas ambulatoriais, visitas domiciliares e reuniões com a equipe multidisciplinar. Uma das ferramentas apontadas pelos autores é o DAM, onde o paciente é avaliado nas seu contexto físico, espiritual, social e psicológico, separando em 3 fases a abordagem do paciente, sendo essas a queixa do paciente, quais as variáveis envolvidas e por fim a estratégia adequada no caso. Essas avaliações têm como objetivo a compreensão necessária ao alívio de um sintoma ou ao controle de situação potencialmente reversível, uma vez que na fase final da vida, nada justifica usar de avaliações e procedimentos especializados que não tragam benefício para o doente.

6.5.1 Dor

Os cuidados paliativos visam proporcionar conforto e prevenção do sofrimento dos pacientes no final da vida. Dessa forma, o manejo da dor se torna essencial nesse cenário e o alívio da dor passa a ser parte muito importante para melhorar a qualidade de vida em pacientes terminais.

A complexidade do manejo dos pacientes que sofrem com a dor é um desafio para os profissionais, principalmente para os pacientes em final de vida. A dor evoca uma sensação desagradável aos pacientes e é resultado de estímulos que ferem ou destroem os tecidos e comumente está associada a um evento patológico no corpo. A dor é um fenômeno subjetivo e sua avaliação objetiva é difícil sendo especialmente difícil em cuidados paliativos por causa da complexidade da dor. Em aproximadamente 70–90% dos pacientes, durante a fase paliativa, a dor está presente em algum momento.

Muitos sintomas comumente encontrados na prática de cuidados paliativos, como dor, sede, ansiedade, distúrbios do sono e dispneia, frequentemente se desenvolvem em pacientes gravemente enfermos. Esses sintomas podem persistir mesmo após a alta da UTI e podem produzir uma síndrome pós-unidade de terapia intensiva, com consequências cognitivas, psiquiátricas e físicas dessa forma, O uso de sedativos, analgésicos e outros métodos não farmacológicos para aliviar os sintomas angustiantes, bem como a comunicação cuidadosa para apoiar o processo de tomada de decisão, incluindo autonomia, determinação da capacidade e barriga de aluguel, são de suma importância, mesmo durante a fase de tratamentos ativos.

O manejo analgésico primário começa com o manejo da dor nociceptiva (pela OMS como abordagem "passo a passo"), combinado com o manejo da dor neurogênica (anticonvulsivantes e antidepressivos - gabapentina, carbamazepina, fenitoína e amitriptilina, nortriptilina) e tratamento com adjuvantes (corticosteroides, sedativos, antieméticos, agonistas Alfa - 2, anestésicos locais, antagonistas do receptor NMDA etc.) A abordagem secundária alternativa no controle da dor são abordagens intervencionistas, de reabilitação, de estimulação, psicológicas e complementares.

É possível concluir que, devido às diferentes origens da dor, o uso da terapia analgésica deve ser individualizado e adaptado à real necessidade de cada pessoa. Por fim, somente uma boa organização e institucionalização dos cuidados paliativos em uma sociedade poderia permitir uma melhor prevenção do sofrimento no final da vida.

6.5.2 Desnutrição

Segundo Padela, a Bioética, como ciência da sobrevivência humana e significância ética da vida, levou aos profissionais de saúde a busca da reflexão compartilhada, complexa e interdisciplinar. Os cuidados paliativos tratam freqüentemente o tema bioética, porquanto lidam com a dor, a perda, o sofrimento e a morte. Nessa concepção, o paciente, ainda que

sem possibilidade de cura ou em fase terminal, deve ser tratado com dignidade.

Sendo assim, os pacientes que desenvolvem doenças de cura não estabelecidas, são encaminhados para os cuidados paliativos e acabam tendo impacto significativo sobre a sua capacidade física, bem-estar psicológico e a vida social desses pacientes, o que representava significativa influência no âmbito nutricional dessas pessoas.

A Revista Brasileira de Cancerologia afirma que a doença avançada cursa com quadros clínicos que apresentam náuseas, vômitos, constipação, alterações no paladar, saciedade precoce, anorexia, caquexia, fraqueza e dispnéia. Esse quadro deve ser valorizado devido a consequente menor ingestão de alimentos o que leva a irreversível perda da qualidade de vida.

De acordo com artigo da Revista Brasileira de Anestesiologia, os procedimentos envoltos nos cuidados paliativos como uso de opióides e terapias com radioterápicos e quimioterápicos levam a sintomas como xerostomia, disgeusia e a depleção da saúde bucal, o que muitas vezes leva a perda de peso associada a ingestão insatisfatória de alimentos, o que consequentemente leva a fraqueza física e psicológica.

Dessa forma, 8 artigos mostraram diferentes estratégias, criadas para que o nutricionista da equipe de cuidados paliativos tenham condições de ofertar um maior conforto ao paciente, sendo uma delas a preferência por alimentação pela via oral. Neste âmbito, devem ser oferecidos os alimentos preferidos do doente. É importante assegurar que as refeições são realizadas num ambiente agradável e calmo com flexibilização da rotina alimentar. O doente deve ser encorajado a interagir socialmente às refeições, de forma a torná-las mais prazerosas. Devem ser aconselhadas estratégias de posicionamento e definida qual a palamenta mais adequada. A apresentação do prato deverá manter a atratividade através da utilização de formas e da mistura de alimentos. Caso seja necessário complementar a ingestão nutricional de base, nomeadamente a nível energético e proteico, a utilização de suplementos nutricionais orais poderá ser útil.

6.5.3 Constipação

A constipação é uma queixa constante nos pacientes em cuidados paliativos, relacionado ao uso de opióides no tratamento das queixas álgicas, cujo principal efeito colateral é a diminuição da atividade intestinal, sendo assim, estratégias como a introdução de fibras (5 a 10g de fibras por dia) o isomalto-oligossacarídeo, a suplementação de L-arginina,demonstraram ser eficazes na manutenção do trânsito intestinal em pacientes graves.

O sucesso do tratamento nestes pacientes é dificultado devido à diminuta ingestão alimentar, por causas variadas relacionadas à doença avançada, e também devido a efeitos da própria constipação, como náuseas, vômitos, sensação de plenitude e anorexia. Estes fatores limitam a prática do profissional nutricionista que atua em unidades de tratamento

paliativo, sendo assim, foi visto que torna-se essencial a avaliação individual e estratégias variadas para cada paciente, utilizando de meios como refeições fracionadas com calorias, fibras e líquidos suficientes para manter o bom funcionamento gastrointestinal.

Na revisão feita por Anderson RJ, observou-se que os pacientes abordados com avaliação nutricional individualizada e prezando a manutenção do trânsito intestinal de forma regular, obtiveram um maior índice de qualidade de vida, com menos índices de iatrogenia e distanásia envolvidos no ambiente de cuidado em comparação àqueles onde o cuidado optou por manter condutas terapêuticas tradicionais que não avaliam o paciente juntamente a equipe de nutrição.

6.6 Limitações do Estudo

Foram identificados ao decorrer da pesquisa, entraves como a escassez de artigos relacionados a determinados temas como ambiência e espiritualidade.

7 I CONCLUSÃO

Conclui-se que o profissional sobre a importância da realização de uma assistência à saúde preservando integralmente a dignidade humana, considerando as particularidades de cada indivíduo e do contexto que está inserido, entendendo-o como ser livre e capaz de definir, em conjunto com a equipe de saúde, os limites terapêuticos adequados

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Luciana da Silva. **CUIDADOS PALIATIVOS A COMUNICAÇÃO COMO FERRAMENTA NO ATENDIMENTO HUMANIZADO.** Revista AUGUSTUS [Internet]. 2019 Oct 30 [cited 2020 Sep 9].

ARRIEIRA, Isabel. **Spirituality in palliative care: experiences of an interdisciplinary team.** Rev Esc Enferm USP.

BEERS, Emily. T**he Role of Patients: Shared Decision-Making.Otolaryngol Clin North** Am. 2017 Aug.

BERETON, Louis. L**ay and professional stakeholder involvement in scoping palliative care issues: Methods used in seven European countries.**Palliat Med. 2017 Feb, 31.

BRUCE, Courtney. **Developing and testing a comprehensive tool to assess family meetings: Empirical distinctions between high- and low-quality meetings.** J Crit Care. 2017.

CAREY, Mariko. **Systematic review of barriers and enablers to the delivery of palliative care by primary care practitioners.** Palliat Med. 2019;33(9):1131-1145. ANDERSON, Rebeca. **Communication between healthcare professionals and relatives of patients approaching the end-of-life: A systematic review of qualitative evidence.** Palliat Med. 2019 ;33(8):926-941.

COELHO, Cristina Bueno. **Novos conceitos em cuidados paliativos em unidade de terapia intensiva.** Rev. bras. ter. intensiva [Internet]. Junho de 2017

COLEHO, Adriana. **Comfort experience in palliative care: a phenomenological study.** BMC Palliat Care. 2016 Aug 2;15:71.

DE BONO, Christopher. **A positive risk approach when clients choose to live at risk: a palliative case discussion.**Curr Opin Support Palliat Care. 2016 Sep;10(3):214-20.

DE PANFILIS, Leo.**"I go into crisis when …": ethics of care and moral dilemmas in palliative care**. BMC Palliat Care. 9;18(1):70. doi:10.1186/s12904-019-0453-2

DEZORZI, LW. **Spirituality in the continuing education of healthcare professionals: An approach to palliative care.**Palliat Support Care. 13:1-6.

EVANGELISTA, Carla Braz. **Palliative care and spirituality: an integrative literature review.** Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2016

FONSECA, Anelise. **Cuidados paliativos na formação do profissional da área de saúde.** Revista Brasileira de Educação Médica, 37(1), 120-125.

FORTE DN, Kawai F, Cohen C.**A bioethical framework to guide the decision-making process in the care of seriously ill patients.** BMC Med Ethics.2018;19(1):78. doi:10.1186/s12910-018-0317-y.

GOMEZ-BATISTE, Xavier. **Ethical Challenges of Early Identification of Advanced Chronic Patients in Need of Palliative Care: The Catalan Experience.** J Palliat Care;33(4):247-251.

HEINZE, Katherine. **Strategies for Promoting High-Quality Care and Personal Resilience in Palliative Care.** JAMA Ethics; 2017 Jun 1;

HEINZE, Katherine. **Strategies for Promoting High-Quality Care and Personal Resilience in Palliative Care**.AMA J Ethics. 2017 Jun 1.

HERNANDEZ-MARRERO, Pablo.**Palliative care nursing involvement in end-of-life decision-making: Qualitative secondary analysis.** Nurs Ethics.

JOHNSON, Stephanie. **Patient autonomy and advance care planning: a qualitative study of oncologist and palliative care physicians' perspectives.**Support Care Cancer. 2018 Feb.

JONES, Patrick. **Pediatric palliative care: feedback from the pediatric intensivist community.** Am J Hosp Palliat Care.2010

JULIÃO, Miguel. **Effect of dignity therapy on end-of-life psychological distress in terminally ill Portuguese patients: A randomized controlled trial.**Palliat Support Care. 2017 Dec.

LEVINE, Deena. **Patients' and Parents' Needs, Attitudes, and Perceptions About Early Palliative Care Integration in Pediatric Oncology.**JAMA Oncol. 2017 Sep 1.

MAISER, Samuel. **A Survey of Hospice and Palliative Care Clinicians' Experiences and Attitudes Regarding the Use of Palliative Sedation.**J Palliat Med. 2017 Sep.

MCCOUGHLAN, M. **A necessidade de cuidados paliativos.** Mundo Saúde (1995). 2003; 27(1):6-14.

MERCADANTE, Sebastião. **Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how.** BMC Anesthesiol 18, 106 (2018).

MONTAGNINI, Marcos. **Self-Perceived End-of-Life Care Competencies of Health-Care Providers at a Large Academic Medical Center.**Am J Hosp Palliat Care. 2018.

NIEMEYER, Guimarães. **The Exercise of Autonomy by Older Cancer Patients in Palliative Care: The Biotechnoscientific and Biopolitical Paradigms and the Bioethics of Protection**.Palliat Care. 2017;9:1178224216684831.

OCTOBER, Tessie. **Characteristics of Physician Empathetic Statements During Pediatric Intensive Care Conferences With Family Members.** JAMA Netw Open. Jul 6;1(3)

OLIVEIRA, Benarroz. **Bioética e nutrição em cuidados paliativos oncológicos em adultos.** Cad. Saúde Pública: 2009 setembro.

PADELA, Aasmin. **Islamic perspectives on clinical intervention near the end-of-life: We can but must we?.** Med Health Care Philos. 2017.

PEREIRA, Sandra Martins. **End-of-Life Decision Making in Palliative Care and Recommendations of the Council of Europe: Qualitative Secondary Analysis of Interviews and Observation Field Notes.**J Palliat Med;21(5):604-615.

PEREIRA, Sandra Martins. **Ethical challenges of outcome measurement in palliative care clinical practice: a systematic review of systematic reviews.**Ann Palliat Med.7(Suppl 3)

PEREIRA, Sandra Martins. **Towards a public health approach for palliative care: an action-research study focused on engaging a local community and educating teenagers.** BMC Palliat Care.;17(1):89.

PINHO-REIS, Cíntia. **Suporte Nutricional em Cuidados Paliativos.** Nutrícias [Internet]. 2012 Dez [citado 2020 Set 18] ; (15): 24-27.

PRICE, Deborah. Deborah M Price. **Health Professionals Perceived Concerns and Challenges in Providing Palliative and End-of-Life Care: A Qualitative Analysis.**Am J Hosp Palliat Care . ;36(4):308-315.

RAHIMZADEH, Vasiliki. **Promoting an ethic of engagement in pediatric palliative care research Rahimzadeh et al.** BMC Palliative Care

RAMOS, João Gabriel. **Development of an algorithm to aid triage decisions for intensive care unit admission: a clinical vignette and retrospective cohort study.**Crit Care. 2016 Apr 2;20:81.

ROSEMBERG, Abby. **Challenges and Priorities for Pediatric Palliative Care Research in the U.S. and Similar Practice Settings: Report From a Pediatric Palliative Care Research Network Workshop.** J Pain Symptom Manage;58(5):909-917.e3.

ROSEMBERG, Abby. **Ethics, Emotions, and the Skills of Talking About Progressing Disease With Terminally Ill Adolescents: A Review.** JAMA Pediatr. 2016 Dec 1.

ROSEMBERG, Abby. **How to Balance "Scalable" with "Individualized" Palliative Care Interventions: The Story of the Promoting Resilience in Stress Management Intervention.**J Palliat Med. (10):1178-1179. doi: 10.1089/jpm.2019.0249.

ROSEMBERG, Abby. **The Limitations of "How Are You Feeling?"**.J Pain Symptom Manage;55(3):e6-e8.

SATHITRATANACHEEWIN, Seelwan. **Temporal Trends Between 2010 and 2015 in Intensity of Care at End-of-Life for Patients With Chronic Illness: Influence of Age Under vs. Over 65 Years.**J Pain Symptom Manage. 2018 Jan.

SCHOFIELD, G. **Real-world ethics in palliative care: protocol for a systematic review of the ethical challenges reported by specialist palliative care practitioners in their clinical practice.** BMJ Open;9(5):e028480.

SHOLJAKOVA, Marija. **Pain Relief as an Integral Part of the Palliative Care.** Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(4):739-741. Published 2018 Apr 6.

SILVA, Patricia Blascos. **Controle dos sintomas e intervenção nutricional. Fatores que interferem na qualidade de vida de pacientes oncológicos em cuidados paliativos.** Revista Dor, 11(4), 282-288.

SILVEIRA, Maria Helena. **Percepção da equipe multiprofissional sobre cuidados paliativos. Rev. bras. geriatr. gerontol. [**Internet]. 2014 ; 17 (1): 7-16.

TURBNBULL, Alisson. **Competing and conflicting interests in the care of critically ill patients. Intensive Care Med.**Oct;44(10):1628-1637.

WEAVER, MS. **The Benefits and Burdens of Pediatric Palliative Care and End-of-Life Research: A Systematic Review.** J Palliat Med;22(8):915-926. PEREIRA, Sandra Martins. **Research ethics in palliative care: A hallmark in Palliative Medicine.**Palliat Med. 28:269216319827178.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitatsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto "Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde" (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

T

U

V

HEALTH PROMOTION

AND QUALITY OF LIFE

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2022

HEALTH PROMOTION

AND QUALITY OF LIFE

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena
Editora
Ano 2022